FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 579

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre MARCHADIER

Né le 8 août 1938, à Pontgouin (Eure-et-Loir)

Présentée et soutenue publiquement le 11 *juin* 1965

Contribution à l'étude du stress par accélération
Accélération, anoxie cérébrale et atteinte hypothalamo-hypophyso-surrénalienne
Action préventive de la centrophénoxine

Président : M. GAULTIER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre MARCHADIER

Né le 8 août 1938, à Pontgouin (Eure-et-Loir)

Présentée et soutenue publiquement le 11 *juin* 1965

Contribution à l'étude du stress par accélération
Accélération, anoxie cérébrale et atteinte hypothalamo-hypophyso-surrénalienne
Action préventive de la centrophénoxine

Président : M. GAULTIER, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavil (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.)

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.); - *Cochin :* Leger (L.); - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.); - *Pitié :* Cordier (G.); - *Saint-Antoine :* Gosset (J.); - *Salpêtrière :* Sicard (A.); - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie . . . . . Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lagë; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).
Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALLISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);
Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.)
Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.)
Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*
Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).
Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).
Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).
Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).
Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).
Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).
Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).
Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).
Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*
Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Agrégé Michel GAULTIER

Titulaire de la Chaire de Clinique Toxicologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur Agrégé E. FOURNIER

A Monsieur le Professeur Agrégé J. BOUVIER

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur Agrégé J. PERROTIN

Monsieur le Docteur DUFOUR
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur STUHL
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur SALLET
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur M. BLOCH
Médecin des Hôpitaux
Professeur au Collège de Médecine

A Monsieur le Docteur NAKAJIMA

A Monsieur le Docteur L'HUILLIER

A Monsieur le Docteur GRANDJEAN

A MA FEMME

A MES AMIS

A TOUS LES MIENS

Cette thèse a pu être réalisée grâce à la collaboration de divers organismes à qui nous devons toute notre gratitude. Tels sont :

La Direction de Recherche et Moyens Techniques
(Ministère de l'Armement)

Le Centre d'Enseignement
et de Recherche de Médecine Aéronautique
(Ministère de l'Air)

Qui ont mis aimablement à notre disposition la centrifugeuse nécessaire à notre expérimentation.

Le Service de Documentation du C.E.R.M.A.

Nous nous devons de remercier chaleureusement :

Monsieur le Docteur R. COIRAULT
Professeur Agrégé au Val-de-Grâce

Qui avec une patience, une compréhension et un courage désintéressé, nous a apporté sa collaboration avisée et efficace.

Monsieur le Docteur J. THUILLIER
Directeur Scientifique de l'Unité de Recherches
de Neuro-Psycho-Pharmacologie

A qui nous devons de pouvoir présenter aujourd'hui ce travail. En effet, il a été le premier à émettre l'hypothèse de base de notre expérimentation.

Monsieur le Docteur R. ROUDIER
Chef de Laboratoire d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chargé de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Qui nous a aimablement prêté son concours pour la préparation et l'interprétation de la partie anatomo-pathologique.

Monsieur le Médecin-Capitaine LOUBIÈRE
Spécialiste de Recherches du Service de Santé des Armées

Dont les connaissances approfondies de médecine aéro-spatiale nous ont été d'un précieux secours.

Monsieur le Médecin-Capitaine A. PFISTER
Spécialiste de Recherches du Service de Santé des Armées

Dont nous avons apprécié les conseils judicieux et toujours fondés sur l'expérience.

Monsieur A. DEGENNE
Licencié ès Lettres
Collaborateur Technique au C.N.R.S.

Qui, amicalement, a mis à notre disposition ses brillantes connaissances de la statistique.

INTRODUCTION

Lors de certains transports aériens, les occupants peuvent subir des agressions extérieures diverses, telles que l'hypoxie et la dépression barométrique, dues à l'altitude. Mais le mouvement propre du véhicule soumet le passager aux effets de l'accélération. Celle-ci se fait ressentir plus particulièrement au cours des virages et des piqués ; c'est ainsi qu'à Mach 3 un virage à 180° peut durer deux minutes trente secondes avec une accélération de 3 g. Une fusée astronautique soumet son ou ses passagers à une accélération beaucoup plus prolongée pour atteindre sa vitesse de libération.

Beaucoup d'études ont été faites, en particulier sur les effets physio-pathologiques de l'accélération et les limites de tolérance de l'organisme en fonction de l'intensité de celle-ci. Ces études ont mis en évidence l'importance des troubles de l'hémodynamique qui expliquent les phénomènes de voile gris et de voile noir, ainsi que l'augmentation de volume des membres inférieurs des pilotes soumis à des accélérations dirigées dans le sens tête - membres inférieurs.

Ainsi l'accélération déplace la masse sanguine en dépit de la régulation du système vasculaire : les voiles gris et noir sont dus à une diminution de la pression sanguine céphalique, tandis que l'œdème des membres inférieurs est dû à l'élévation de cette pression à leur niveau. Pour remédier à ces inconvénients, divers moyens sont utilisés, qui visent à atténuer mécaniquement les effets de ces troubles : modification du sens d'application de l'accélération, contention et compression des extrémités distales du corps de l'individu. Mais ces méthodes, applicables sur une petite échelle et chez un personnel rompu à ces exercices (pilotes des avions supersoniques, transport par fusée), ne sont évidemment pas applicables pour un transport de voyageurs, ceux-ci n'étant pas rigoureusement sélectionnés et entraînés. Une méthode plus simple paraît souhaitable.

C'est pourquoi nous avons étudié les effets physio-pathologiques de l'accélération sur les organismes animaux, notamment ses répercussions sur le système nerveux central et sur l'axe diencéphalo-hypo-

thalamo-hypophyso-surrénalien. Les modifications que nous avons trouvées et particulièrement le retentissement des troubles hémodynamiques sur le système nerveux central, qui se manifestent par une hypoxie circulatoire, pouvant aller parfois jusqu'à l'anoxie, nous ont conduit à étudier l'effet préventif possible de régulateurs métaboliques. La Centrophénoxine s'est révélée active et nous avons tenté d'expliquer par une étude anatomo-pathologique les mécanismes d'action de cette drogue.

CHAPITRE I

L'ACCELERATION

Il est nécessaire de définir tout d'abord ce qu'est l'accélération.

A — DEFINITIONS

- **Définition physique :**

Une accélération se définit par :

1) Son intensité, exprimée en nombre de g (g étant l'accélération de la pesanteur).

2) Son sens d'application sur le sujet on l'on parle :
   — d'accélération tête - siège ou positive ;
   — d'accélération siège - tête ou négative ;
   — d'accélération transversale.

3) Son temps d'application.

- **Définition physio-pathologique :**

L'accélération est un « stress ».

Un bref historique nous le démontre : depuis Claude BERNARD, on sait que pour que la vie persiste « il faut maintenir constant le milieu intérieur en dépit des variations extérieures », c'est l'homéostasie, terme créé par le chercheur américain Walter CANNON.

SELYE, en 1937, montre qu'une agression ou stress produit à la fois des lésions (choc) et des phénomènes de défense (contre-choc) :

— le choc étant une atteinte lésionnelle générale, soudaine, intense de tout un organisme ;
— le contre-choc étant les réactions de défense pour maintenir l'homéostasie.

Ces réactions de défense se déroulent en deux phases :

1) la réaction de défense sous la dépendance des centres nerveux végétatifs ;
2) la réaction de défense hormonale par l'élévation initiale des cortico-stimulines.

Il est actuellement bien démontré que lors d'un stress intense, il existe une libération d'A.C.T.H. endogène qui stimule le cortex surrénal, ce qui provoque la libération d'hormones corticoïdes et une déplétion d'acide ascorbique de la surrénale.

Après centrifugation, les dosages du taux d'acide ascorbique surrénal montrent une importante diminution de cet acide (Goswami, Trivedi, Gupta).

En 1952, Fortier classe l'accélération comme une méthode convenable pour produire un stress.

Donc, l'accélération est un stress.

L'organisme subit ce stress : c'est le choc, et réagit : c'est le contre-choc.

Depuis Selye, on sait que les réactions de défense de l'organisme peuvent engendrer l'apparition de phénomènes pathologiques. D'autre part, si l'on considère le choc comme un trouble de l'adaptation d'un organisme qualitativement et quantitativement insuffisant, ce choc se développe toujours en trois étapes.

Il y a d'abord une période initiale d'agression pendant laquelle la tension artérielle baisse. Cette période est suivie d'une phase d'équilibre où la tension artérielle reste en plateau. Finalement, apparaît un brusque collapsus qui se termine par la mort.

Ces différentes étapes étant d'autant plus brèves que les agents agressifs sont plus sévères et que le potentiel défensif hormonal de l'organisme est plus déficient.

Ainsi, une infection peut diminuer la résistance aux stress. C'est ce qui explique la grande différence individuelle de résistance aux accélérations des animaux d'expérience, chez qui les infections latentes sont relativement fréquentes.

Au cours de l'accélération, il est vraisemblable que l'on retrouve les trois phases du choc décrites par Selye, mais elles sont plus ou moins intriquées avec d'autres phénomènes. En effet, les études cinétiques des différents systèmes (circulatoire, respiratoire) au cours de l'accélération retracent approximativement ces trois phases.

B. — ETUDES EXPERIMENTALES

Etude sur l'animal des effets de l'accélération positive.

- **Au niveau du cœur** (chez le rat blanc) :
(Professeur GRANDPIERRE)

a) *A la mise en marche* (l'installation de l'accélération) : on note une bradycardie d'autant plus importante que le niveau final est plus élevé. Cependant, si l'on répète les expériences, cette bradycardie a tendance à s'atténuer et même à disparaître.

b) *Lorsque la rotation est stabilisée* (accélération constante) : accélération de la fréquence cardiaque par rapport à son niveau initial. Lorsque l'accélération persiste, on observe des paliers successifs d'accentuation de cette tachycardie. Ensuite, si l'accélération est assez intense et son temps d'application suffisamment long, apparaissent des troubles du rythme cardiaque sur un fond de bradycardie (POLIS). C'est alors que survient un collapsus irréversible provoqué par une défaillance circulatoire générale. Si ce troisième stade n'a été qu'ébauché pendant « g » constante, lors de la

c) *Décélération :* on observe une bradycardie ressemblant à celle observée au moment de l'installation de l'accélération, mais persistant très souvent après l'arrêt de l'accélération. Cette bradycardie est très accusée. La fréquence cardiaque peut être diminuée de moitié. Parfois, on observe au moment de l'arrêt de l'accélération, une tachycardie passagère de quelques secondes.

- **Au niveau de la circulation artérielle :**
(L. GOUGEROT, *Thèse Médecine,* 1940)

1) *Dans la carotide,* il y a baisse de la pression pour des accélérations supérieures à 0,5 g chez le lapin et de 1 g chez le chien.

La baisse est de 75 % chez le lapin à 2,5 g. JONGBLOED et NOYONS constatent que la pression chez le lapin reste basse pendant toute la durée de l'accélération.

La tension s'annule chez le chien pour des accélérations supérieures à 4 g. Chez cet animal, pour des accélérations de 1 et 2 g, KOENEN et RANKE ont constaté une baisse initiale de la pression de

30 % jusqu'à 6 secondes ; puis la pression augmente de 12 % après 18 secondes. La durée totale ayant été de 40 secondes. Toujours chez le chien, pour des accélérations supérieures à 3 g, la pression reste voisine de 0 pendant toute la durée de l'accélération. Après l'arrêt de la rotation, la tension remonte au-dessus de sa valeur initiale.

2) *Dans la fémorale* (Gougerot), la pression artérielle augmente de 100 %.

- **Vitesse du courant sanguin :**

1) *Chez le lapin :* elle est fortement diminuée dans la carotide pendant la durée de l'accélération (baisse de 13 % pour 0,5 g et de 47 % pour 1,8 g, et de 90 % pour 2,6 g) et reste encore diminuée pendant une minute après l'arrêt de l'accélération. Cette vitesse circulatoire est augmentée dans la fémorale.

Des mesures du courant sanguin dans la jugulaire et la carotide ont montré l'égalité des courants artériels et veineux.

Enfin, les clichés radiologiques, chez le lapin (Jongbloed et Noyons), chez le singe (Fisher), montrent de façon impressionnante le défaut de remplissage du cœur et des gros vaisseaux de la base, dès que l'accélération agit.

Chez le singe, le cœur est complètement vidé pour une accélération de 4,4 g.

On voit donc qu'en plus des troubles hémodynamiques communs à tout stress, s'ajoutent des perturbations dues aux forces d'inertie.

Il existe une accumulation du sang dans les parties du corps vers lesquelles est dirigée l'accélération, en particulier abdomen et membres inférieurs. De cette accumulation résulte une perturbation considérable de la répartition sanguine circulante, une grande partie du sang étant en stase dans les vaisseaux des territoires infra-cardiaques. Ces faits sont prouvés par la diminution considérable du débit dans la carotide et le défaut de remplissage du cœur. Cette diminution de l'ondée cardiaque systolique est le facteur permettant d'expliquer le surcroît de baisse de pression dans la carotide par rapport à la baisse hydrostatique.

Cette interprétation cadre donc parfaitement avec l'expérience et l'accumulation du sang dans les veines des territoires infra-cardiaques reste le facteur dominant du collapsus circulatoire créé par les accélérations élevées.

On peut encore mieux comprendre les mécanismes compensateurs : tachycardie et vaso-constriction qui, si l'accélération 'est pas trop intense, peuvent lutter contre la baisse hydrostatique de la pression artérielle et la dilatation des vaisseaux infra-cardiaques. Mais ces mécanismes compensateurs sont débordés si l'accélération est trop forte.

2) *Chez l'homme :* entre plus 4 g et plus 5 g, le visage devient pâle, le sujet éprouve l'impression d'une interruption de la circulation sanguine au niveau de la face et du crâne. Environ 3 secondes après le début, apparaît un obscurcissement progressif du champ visuel (le voile gris). Si la force continue, c'est le voile noir qui débute constamment par le secteur nasal du champ visuel. A ce stade, la conscience et les fonctions mentales supérieures ne sont nullement perturbées. Mais si l'accélération atteint plus 5,5 g à plus 7 g, il y a une perte totale de connaissance. Cet état syncopal disparaît dès que cesse de s'exercer la force centrifuge. Après une courte période de désorientation psychique, durant parfois 15 à 30 secondes, le sujet reprend toute sa connaissance. Exceptionnellement, la période syncopale peut se prolonger, correspondant alors à un état de collapsus cardiaque provoqué par une défaillance circulatoire générale.

- **Au niveau de l'appareil respiratoire :**

Au moment de l'établissement de l'accélération et de la décélération, on observe une modification particulièrement caractéristique du rythme respiratoire.

La fréquence respiratoire s'accélère considérablement, elle devient rapide et superficielle.

Lorsque l'accélération reste constante, ces phénomènes disparaissent ; pendant ce palier, on observe une irrégularité de la fréquence respiratoire avec des apnées particulièrement importantes.

Chez l'homme : les symptômes respiratoires survenant au cours de l'accélération sont (N.S. Chermack) :

— dyspnée, inspiration douloureuse, tirage sternal et une sensation de poids sur le thorax ;
— des râles crépitants sont parfois entendus dans les deux champs pulmonaires postérieurs pendant plusieurs minutes après l'accélération, si celle-ci a été d'une durée et d'une intensité suffisantes.

Ainsi, les troubles de l'hémodynamique et de la fonction respiratoire se complètent et provoquent une hypoxie cérébrale. Le tissu

cérébral est en effet intéressé par ces facteurs particuliers d'agression. La tachycardie et l'accélération du rythme respiratoire peuvent encore maintenir une nutrition cérébrale pendant un court moment, mais si l'accélération est suffisamment intense et longue, l'apnée et la bradycardie aggravent la souffrance cérébrale et accentuent l'anoxie déjà existante.

L'étude de l'électro-encéphalogramme du rat blanc soumis à l'accélération montre en effet des faits intéressants (GRANDPIERRE).

- **Au niveau de la substance réticulée :**

1) *Au moment de l'établissement de la surgravité.* A partir de 8 g, on voit fréquemment apparaître soit des bouffées d'ondes lentes, soit des fuseaux de grand voltage à 12 cycles par seconde, qui disparaissent lorsque la vitesse reste constante.

2) *Pendant la surgravité constante.* Les modalités réactionnelles sont variables en fonction des animaux, pour des niveaux de 8 g, l'aspect est celui d'un tracé hypervigile, très désynchronisé à 40 cycles par seconde, identique au tracé que l'on observe la plupart du temps avant centrifugation.

Lorsque la surgravité se maintient pendant plusieurs minutes, on observe un aplatissement progressif du tracé réticulaire et également du tracé cortical.

C. — INTERPRETATION DE CES FAITS

Au début de l'établissement de la surgravité, le tracé hypervigile constaté correspond à des manifestations végétatives importantes, telles que bradycardie et polypnée superficielle (c'est la phase de choc).

Quand la surgravité est constante, l'hyperactivité correspond alors aux phénomènes de défense (tachycardie...).

A ces phénomènes réflexes pour la survie viennent s'ajouter des incitations exogènes : réflexes à point de départ vestibulaire, ou endogènes : manifestations émotionnelles non spécifiques.

Au moment de la défaillance des systèmes de défense qui correspond au collapsus circulatoire aigu, on note l'aplatissement des tracés.

CHAPITRE II

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

INTRODUCTION

Nous avons passé en revue différents facteurs pathologiques qui surviennent au cours des phases successives de l'accélération. Nous avons souligné l'importance des troubles circulatoires et respiratoires, troubles qui ont justifié des recherches dans un but thérapeutique et prophylactique. Dans cette perspective, de nombreux chercheurs américains et russes ont étudié des drogues à action hypertensive et cardiotonique (Brown, 1942 ; Burgess, 1959 ; Geeneri, 1956 ; Polis, 1962 ; Scano et Meiner, 1961 ; Kissize, 1962), souvent associées à des médications agissant sur le système nerveux central. Mais pour ces dernières, s'ils ont constaté que des hypnotiques, en particulier l'hydrate de chloral, pouvaient protéger (V.V. Parin, A.V. Vassiliev et V.E. Belai, 1964) dans une certaine mesure les animaux contre l'accélération, il est évident que de tels moyens s'avèrent difficilement applicables aux êtres humains et tout particulièrement ceux appelés à conduire des engins spatiaux. C'est une des raisons qui nous ont conduit à étudier une substance qui pourrait agir plus électivement sur les phénomènes d'anoxie cérébrale tout en maintenant un état de vigilance normal.

Il était par ailleurs intéressant d'apprécier le degré d'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien dont l'importance semble grande dans les mécanismes de réaction à l'accélération, et de voir si la substance étudiée pouvait avoir une action dans ce domaine.

A. — ANIMAUX NE RECEVANT AUCUNE MEDICATION PREALABLE

I) MATERIEL ET METHODE

L'accélération est produite par une centrifugeuse, la force centrifuge reproduisant la force d'accélération. Cette force est orientée sur les animaux dans le sens tête - queue ; pour ce faire, il faut que la tête de l'animal soit dirigée vers l'axe de rotation de l'appareil.

Par l'intermédiaire d'un tableau de commandes, nous pouvons constamment agir sur la vitesse de rotation et la contrôler.

Au début de l'expérimentation, nous avons utilisé des rats blancs, mâles ou femelles, d'âge et de poids indifférents, mais devant l'absence d'homogénéité des résultats obtenus, nous avons été obligés de sélectionner les animaux. En effet, les femelles nous ont paru plus résistantes que les mâles.

Ainsi, nous avons utilisé pour toutes nos expériences exclusivement des rats blancs mâles, théoriquement plus sensibles et plus homogènes dans leurs réactions, d'un poids le plus uniforme possible, compris entre 150 et 200 grammes.

1) Matériel :

Le rat est placé dans une boîte grillagée en forme de gouttière, isolé des parois de cette boîte par une couche de coton. Ce rat est laissé quelque temps au calme (une quinzaine de minutes), de façon à ce qu'il se familiarise avec ce nouvel habitacle, et surtout afin d'éviter qu'un animal trop agité puisse se retourner dans sa boîte.

Les boîtes sont placées ensuite dans un bloc à alvéoles, de façon à ce que l'accélération s'exerce dans le sens tête - queue. Ce bloc à alvéoles peut recevoir 30 boîtes individuelles contenant les rats. Des espaces latéraux sont aménagés, de façon à ce que les rats respirent un air de pression et de composition normales pendant la centrifugation.

Ce bloc est ensuite très solidement amarré au plateau de la centrifugeuse. Cette centrifugeuse est un appareil d'expérimentation pour animaux pouvant atteindre des accélérations très importantes. Nous remercions le Centre d'Enseignement et de Recherches de Médecine Aéronautique (C.E.R.M.A.) qui a mis aimablement à notre disposition l'appareil et ses techniciens.

2) Méthode :

Dès le début de l'expérimentation, il fallait éliminer les facteurs d'erreur.

C'est ainsi que nous avons remarqué que la durée d'établissement de l'accélération avait une importance considérable : son agressivité varie proportionnellement à sa durée. C'est pourquoi nous avons pris un temps constant d'établissement de l'accélération utile pour toutes nos expériences et fixé à une minute.

Par analogie, et bien que nous n'ayons constaté aucune variation flagrante de mortalité en fonction du temps de décélération, nous avons fixé le temps de réduction de l'accélération à une minute également. Ayant ainsi déterminé les constantes :

— rats blancs mâles de 150 à 200 grammes ;

— temps d'établissement de l'accélération et de décélération de une minute.

Il fallait trouver une accélération critique. Pour ce faire, nous avons utilisé la méthode la plus simple et la plus pratique, mais peu précise, qui consiste à compter le nombre de rats morts en fin d'expérience. Le manque de précision de cette méthode est en partie compensé par le grand nombre de rats expérimentés.

Détermination de l'accélération critique :

Nous avons pris arbitrairement un temps fixe de 5 minutes et en augmentant progressivement par tâtonnements la force d'accélération utile, nous avons ainsi établi le tableau suivant :

Nombre de rats expérimentés	*Nombre de g*	*% de morts*
4	14	0
4	15	0
8	16	12,5
4	17	26
8	18	50

La force d'accélération critique est de 16 g, pour un temps fixe de 5 minutes. Un taux de mortalité important apparaît brusquement à 16 g et s'accroît très rapidement dès que ce niveau critique est dépassé.

L'examen plus précis du tableau montre que le pourcentage de morts croît géométriquement quand les temps croissent en progression arithmétique.

On peut donc envisager une représentation sur papier semi-logarithmique. Une fois franchi le seuil, il semble donc que la mortalité s'accroisse comme le représente la courbe suivante.

Pour nos expérimentations suivantes, nous avons été obligés de travailler pendant des temps relativement courts en raison de difficultés techniques auxquelles nous nous sommes heurtés. En effet, au cours d'une même expérience, des variations de vitesse d'accélération fréquentes et importantes — difficilement prévisibles — et impossibles à corriger instantanément, apparaissent et sont dues aux variations de la puissance électrique dans l'alimentation de l'appareil.

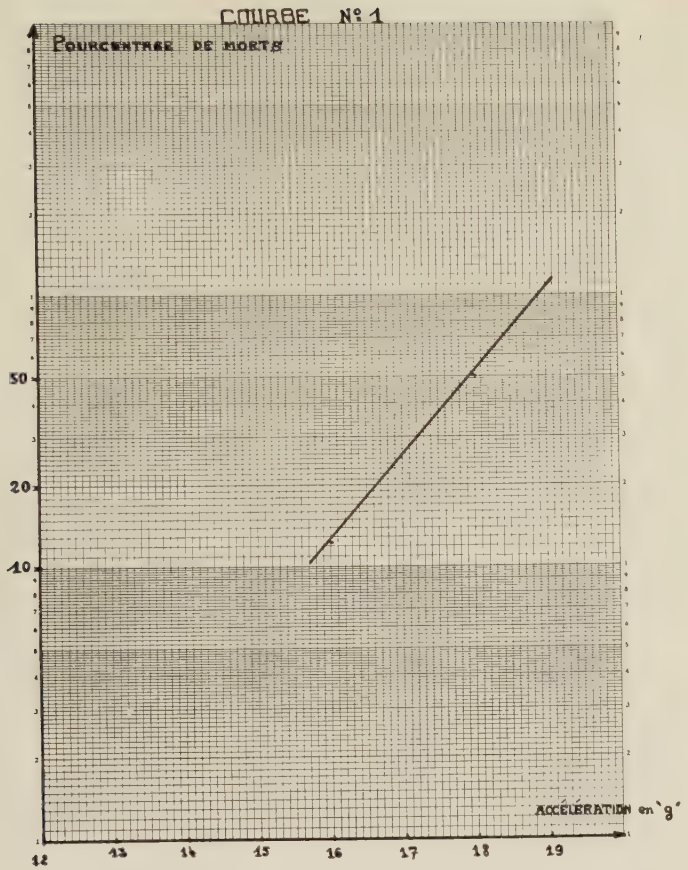
Les variations de la force d'accélération, nous l'avons dit plus haut, ayant d'énormes conséquences sur la mortalité des animaux, il nous a donc semblé que l'accélération de 18 g devait être choisie comme surgravité critique afin de posséder de meilleures constantes.

A 18 g (accélération d'expérimentation fixe), il faut rechercher le temps critique ; c'est-à-dire le temps où nous obtenons une mortalité voisine de 50 % parmi les animaux expérimentés.

C'est ainsi que nous avons fait varier le temps d'expérimentation d'une minute à 15 minutes 10 secondes. Pour faciliter l'établissement des courbes, certains temps ont été choisis selon une progression géométrique de raison 1,5. En effet, pour toutes nos courbes, nous avons utilisé des coordonnées gausso-logarithmiques et les courbes ont été établies selon la méthode graphique de Litchfield et Wilcoxon.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous et matérialisés par une courbe :

Temps d'expérimentation	*Nombre de rats expérimentés*	*Nombre de morts*	*% de morts*
1 mn	9	0	0
2 mn	72	19	26,3
2 mn 30	3	1	33,3
3 mn	84	38	45,2
4 mn 30	90	39	43,3
5 mn	8	4	50
6 mn 45	35	20	57,1
10 mn 07	25	13	52
15 mn 10	10	8	80



Recherche du temps critique :

Durée de l'accélération en secondes	*% de morts*	*% attendu Pa*	*Po - Pa*	χ^2 *P*
60	0	12,5	5,8	0,03
120	26,3	26,3	0	0
150	33,3	31,5	1,8	0,0015
180	45,2	36	9,2	0,035
270	43,3	47	6,3	0,016
300	50	50	0	0
405	57,1	59	1,9	0,0013
607	52	70	18	0,14
910	80	79	1	0
				0,2238

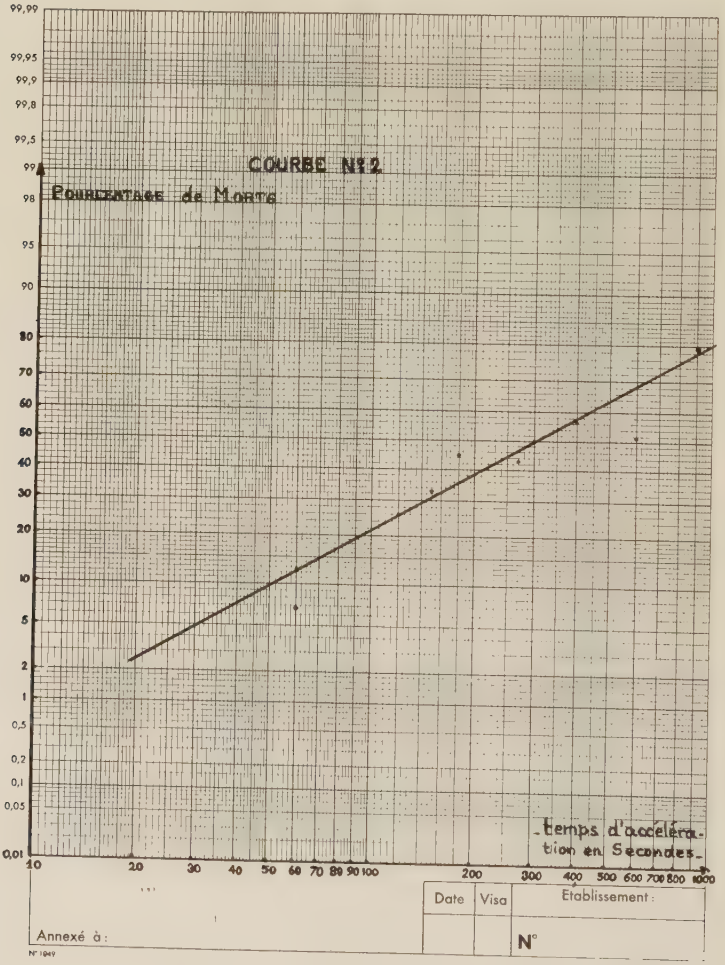
Nombre d'essais : $K = 9$

Nombre de D° de liberté du χ^2 : $\nu = 7$

Nombre moyen d'individus étudiés : $\frac{336}{9} = 37{,}3$ $\qquad \chi^2 = 8{,}3$

La limite du χ^2 est $\chi^2_t = 14{,}1$

Il n'y a pas de raison de rejeter cet ajustement (*Courbe n° 2*)



Dans ces conditions :

DL 84 = 1.170 DL 84/DL 50 = 3,9
DL 50 = 300 DL 50/DL 16 = 4,06 S = 3,98
DL 16 = 74

$\sqrt{N} = 18,3$

f DL 50 = 1,24 300 × 1,24 = 372
300 / 1,24 = 242

Conclusion :

DL 50 = 300 (compris entre 242 et 372)

R = 15,2 A = 2,15 f S = 1,39
3,98 × 1,39 = 5,53
3,98 / 1,39 = 2,86

Conclusion :

S = 3,98 (compris entre 2,86 et 5,53)

II) RESULTATS

- **Aspect clinique de l'animal :**

Nous avons fait les mêmes constatations que Goswami, Trivedi et Gupta. Immédiatement après les expériences, quand les rats encore vivants sont sortis de la centrifugeuse, ils restent inconscients quelque temps, puis récupèrent progressivement. Les caractères suivants ont aussi été observés :

1) Pendant l'inconscience ou la semi-inconscience :

a) Signes de détresse profonde, couché sur le côté ou sur le dos, absence de réflexes normaux.

b) Raideur généralisée, tonus de la queue augmenté, queue droite et verticale.

c) Légère mydriase et élargissement de la fente palpébrale, simulant une exophtalmie.

d) Rythme pulmonaire ralenti, respiration difficile et tirage qui fait place assez rapidement à une respiration rapide et superficielle.

e) Rythme cardiaque très rapide.

f) Cyanose de l'extrémité céphalique, œdèmes des pattes et parfois épistaxis.

g) Température rectale légèrement augmentée, jamais diminuée (Goswami, Trivedi, Gupta).

2) Pendant l'éveil :

a) Soubresauts et mouvements rotatoires, avec déplacement circulaire dans le sens de l'accélération, ataxie, font le gros dos.

b) Poils hérissés, défécation, augmentation du tonus de la queue qui s'enroule autour d'un crayon, témoin d'une exagération du réflexe de préhension.

c) Les rythmes cardiaques et respiratoires, initialement rapides, ralentissent progressivement.

d) Tendance à se resserrer et à se cramponner les uns aux autres et restent inactifs. L'animal redevient normal au bout de 10 à 15 minutes.

- **Dissection :**

Chez les animaux morts pendant l'expérimentation ou sacrifiés immédiatement à la sortie de la centrifugeuse, l'examen des poumons montre une congestion et des hémorragies pleurales (Goswami, Trivedi et Gupta ont trouvé des hémothorax que nous n'avons pas constatés).

Le péritoine présente des pétéchies, tandis que les organes abdominaux sont le siège d'une congestion intense, les vaisseaux rénaux et surrénaux sont turgescents, lie de vin. Les surrénales sont de couleur violacée.

Le foie, les reins et les surrénales sont le siège d'une congestion, tandis que les muscles striés et le muscle cardiaque ne présentent macroscopiquement aucune modification évidente.

- **Etude microscopique :**

1) *Poumons :* congestion alvéolaire et présence d'hémorragies dans la lumière des bronches, selon les mêmes données que celles recueillies par Goswami, Trivedi et Gupta.

2) *Surrénales :* l'examen histologique montre les lésions suivantes (Docteur Roudier) chez des animaux soumis à une accélération de 18 g pendant 10 minutes 7 secondes :

a) Au niveau de la médullaire surrénale, on rencontre des dilatations vasculaires extrêmement importantes occupant sur quelques surrénales la moitié de la surface de cette médullaire. On doit noter l'absence de toute lésion histologique à ce niveau.

b) Dans la zone réticulée existent, sur tous les animaux, des hémorragies en nappe noyant la structure de cette zone.

c) Dans la région fasciculée, on ne retrouve plus le même aspect hémorragique, mais il existe toujours une dilatation capillaire très nette, parfaitement visible.

d) Dans la zone glomérulée, on ne distingue plus ces caractères d'hypervascularisation.

Sur le plan cytologique, on ne trouve dans aucune de ces régions corticales et médullaires de lésion nucléaire : les noyaux, en effet, sont parfaitement dessinés et normaux sans altération picnotique. Par contre, il est tout à fait évident que le cytoplasme des cellules appartenant aux régions fasciculée et réticulée, en particulier, est gonflé, œdémateux, éosinophile. Cet aspect fait disparaître la structure réticulée et fasciculée de ces deux zones, donnant ainsi un aspect homogène. Ces mêmes lésions sont nettement plus discrètes au niveau de la glomérulée.

On doit signaler, en outre, que les colorations du collagène et de la substance fondamentale (coloration Masson) font apparaître une bande d'œdème assez bien délimitée entre la partie inférieure de la glomérulée et l'étage supérieur de la fasciculée.

On peut donc, sur un plan d'ensemble, constater un fait particulièrement curieux et intéressant, à savoir que chez l'animal soumis à l'accélération, seule semble persister une quasi-intégrité de la zone glomérulée, considérée sur le plan physiologique comme celle qui donne lieu à la sécrétion et à l'excrétion des minéralo-corticoïdes, alors que les zones fasciculée et réticulée qui donnent les hormones glyco-corticoïdes et androgéniques sont très nettement atteintes.

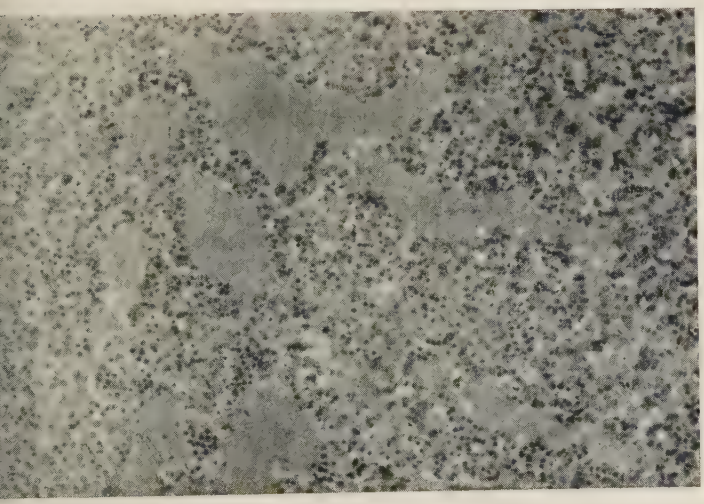


Figure 1 : Rats témoins — Surrénales (centrifugés 10 mn 7 s à 18 g). Microphotographie montrant la congestion hémorragique importante de la médullo-surrénale

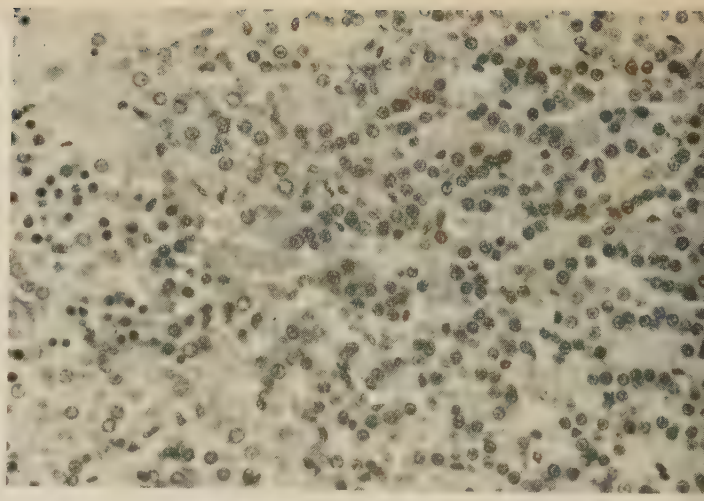


Figure 2 : Rats témoins (centrifugés 10 mn 7 s à 18 g). Jonction des zones médullo-surrénales montrant des plages d'hémorragies et d'œdème tendant à dissocier leur architecture. On doit noter toutefois l'absence de lésion nucléaire ou cytologique importante et d'état vacuolaire

Il est à remarquer qu'une étude des surrénales de rats, faite après centrifugation à 15 g, pendant 15 à 20 minutes, a montré chez les animaux morts en cours d'expériences ou sacrifiés par décapitation après l'expérience, des lésions très importantes de dégénérescence vacuolaire au niveau des cellules cortico-surrénales atteignant toujours la réticulée, la fasciculée selon des hauteurs variables, *mais respectant la glomérulée* (R. Loubière, A. Pfister et collaborateurs).

La nature de ces vacuoles n'a pu être précisée :

— notion de nécrose segmentaire ;

— absence de lésions cytoplasmiques dans la médullo-surrénale ; si ce n'est au niveau de quelques cellules ganglionnaires, lésions vacuolaires que l'on retrouve dans quelques cellules des ganglions sympathiques.

D'une manière générale, les lésions sont moins intenses chez les animaux décapités après l'expérience ; en particulier, les atteintes de la fasciculée sont beaucoup moins étendues et, fait capital, sont toujours segmentaires.

Ainsi, au niveau de la surrénale, la topographie des plages congestives est en faveur d'un trouble de l'hémodynamique ; cependant, les lésions de dégénérescence de quelques cellules ganglionnaires de la médullo-surrénale et des cellules nerveuses des ganglions surrénaliens ne permettent pas d'exclure une éventuelle participation neuro-végétative.

La topographie des lésions cellulaires se superpose à celle des plages congestives : pas de modifications appréciables dans la charge lipidique de la cortico-surrénale et la répartition des liposomes au niveau des trois couches du cortex. *Il semble qu'il s'agisse de vacuoles de dégénérescence traduisant l'effet de l'anoxie de stase sur des cellules en hyperfonctionnement* (R. Loubière et coll.).

Figure 3 : Animal mort en centrifugation. Vue topographique de la corticosurrénale. Congestion extrême des capillaires. Les zones réticulée et fasciculée sont littéralement criblées de vacuoles. La glomérulée est respectée (rats centrifugés à 15 g pendant 20 mn, rats témoins)

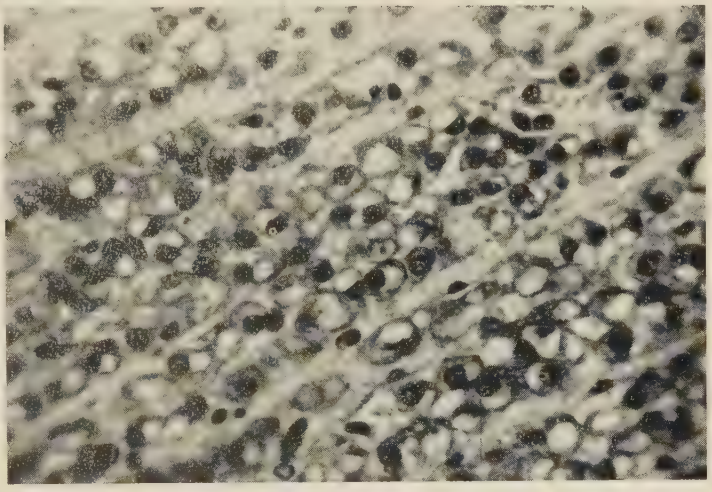


Figure 4 : Animal mort en centrifugation. Détail des cellules de la fasciculée : la plupart des cellules sont vacuolisées (rats témoins centrifugés à 15 g pendant 20 mn)

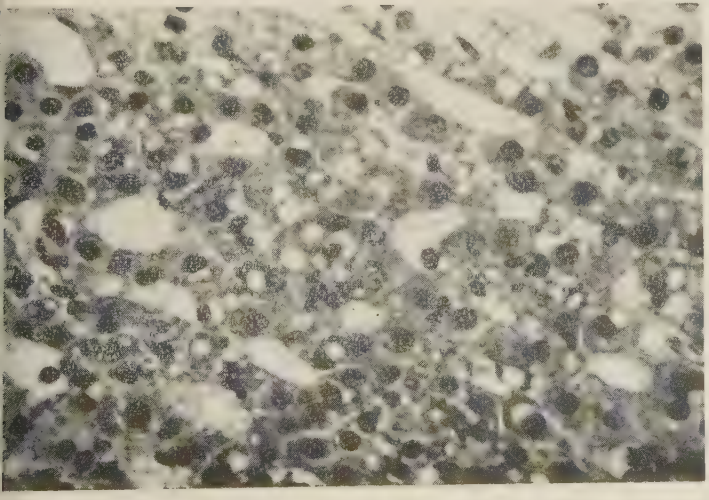


Figure 5 : Animal sacrifié immédiatement après la centrifugation : très nombreuses vacuoles dans la réticulée (rat témoin centrifugé à 15 g pendant 20 mn)

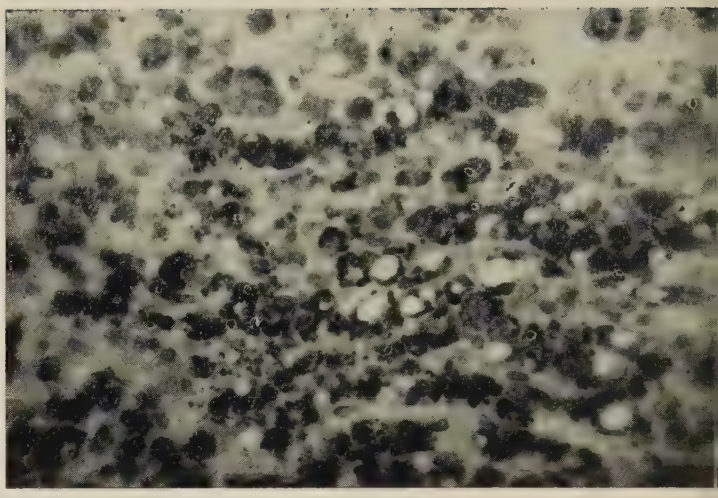


Figure 6 : Animal sacrifié après la centrifugation : coloration des graisses à l'Oil Red. La charge lipidique des cellules est conservée. Les vacuoles ne contiennent pas de graisse (rat témoin centrifugé à 15 g pendant 20 mn)

(*Photographies dues à l'obligeance de Messieurs les Médecins Capitaines* R. Loubière *et* A. Pfister)

- **Etude histologique de la neuro-sécrétion hypothalamo-hypophysaire :**
  (Docteur Roudier, Chef de Laboratoire d'Anatomie Pathologique à la Faculté de Médecine de Paris)

1) Rappel de l'histo-physiologie de la neuro-sécrétion :

Cette région est définie, au niveau du diencéphale, par un groupe de cellules neuro-végétatives dont la nature glandulaire est apparue en 1949.

L'étude particulière à laquelle nous nous sommes livrés envisage seulement la neuro-sécrétion dans le cadre de l'appareil hypothalamo-hypophysaire. Il est en effet de plus en plus évident que la neuro-sécrétion dépasse ce cadre.

Les cellules neuro-glandulaires localisées dans les noyaux pré-optiques, dans les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires, sont constitués par des éléments d'une assez grande taille. L'hypothalamus, avec les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires, est une région des plus primitives du cerveau. Ceci est en accord avec les fonctions végétatives de ces groupes cellulaires. Pareille activité se retrouve tant dans les formes vertébrées inférieures que supérieures. De nombreux travaux ont montré les particularités de ces groupes cellulaires tant dans la série des vertébrés que des invertébrés. L'étude des cellules neuro-sécrétoires a été longtemps retardée par le manque de coloration spécifique. En 1949, Bargmann introduisant la méthode de

Gomori à l'hématoxyline chromique phloxine permettant une coloration élective en bleu noir de la substance neuro-sécrétoire hypothalamo-hypophysaire.

Dans des conditions parallèles, cette substance se colore de même par la fuchsine paraldéhyde de Gomori, voire certains colorants basiques, type bleu de toluidine.

D'autres techniques de coloration basées sur la détection des groupes S.H. et S.S. pour le neuro-sécrétat sont employées de même, en particulier les techniques au dihydroxydinaphtyl-disulfide (Barnett et Seligmann, 1954), au thioglycollate-ferricyanure ferrique (Adams, 1955 ; Adams et Slopper), technique à l'acide perfomique bleu Alcian 8 GS (Adams et Sloper, 1955-1956). Des études ont été faites en contraste de phase, en lumière U.V. et au microscope électronique.

2) Cytologie des cellules neuro-sécrétoires :

On trouve, chez ces cellules, les caractères combinés des cellules nerveuses, de cellules végétatives auxquels s'associent ceux des cellules glandulaires. C'est ainsi que l'on y trouvera des neurofibrilles, un noyau dans l'ensemble volumineux à chromaticité variable. La substance de Nissl y varie selon les modifications sécrétoires. L'appareil de Golgi est bien développé, ainsi que le chondriome. Le cytoplasme comprend des vacuoles en quantité variable. La taille de ces cellules diminue du corps cellulaire à l'extrémité et se termine, dans la neuro-hypophyse, au voisinage des capillaires sanguins. Des corps de Herring s'observent au niveau des noyaux et le long de la voie hypothalamo-hypophysaire. L'interprétation de ces corps est mal connue. Pour les uns, il s'agirait de neuro-sécrétats libérés à l'extrémité des fibres. Le péricaryon serait à l'origine des propriétés neuro-sécrétoires qui diffuseraient la substance sécrétée selon des courants axoplasmiques cellufuges. Pour terminer ce court résumé des caractères principaux de ces cellules neurocrines, nous citerons certains faits importants, que nous avons cru observer, de neurolyse. Certains auteurs assimilent des aspects picnotiques à des processus de sécrétions holocrines.

3) Composition de la substance neuro-sécrétoire :

On a distingué un neuro-sécrétat colloïde et un neuro-sécrétat granulaire. Le neuro-sécrétat colloïde a retenu le premier l'attention parce que décelable par les techniques histologiques ordinaires. On le rencontre sous forme de gouttes plus ou moins arrondies, de préférence à l'intérieur du péricaryon, mais aussi extra-cellulaires.

Le neuro-sécrétat hypothalamo-hypophysaire se colore électivement par les techniques que nous avons soulignées plus haut. Il n'y aurait pas de différences importantes entre neuro-sécrétat colloïde et neuro-sécrétat hyalin, si ce n'était des modifications physico-chimiques dans le degré d'hydratation. Les granulations ont un diamètre compris entre 100 et 300 μ.

L'on admet actuellement les relations entre les quantités de sécrétats granulaires et les hormones post-hypophysaires, ocytocine, vasopressine et adiurétine qui seraient en réalité sécrétées par les noyaux hypothalamiques.

4) Expérimentation proprement dite :

Les rats soumis à l'investigation histologique proviennent des diverses modalités expérimentales que nous pouvons résumer de la manière suivante :

— *Rats témoins :* soumis à diverses accélérations :

a) rats morts au cours de l'expérimentation en accélération ;

b) rats tués après l'expérimentation dans des délais de 1/4 d'heure à 2 heures.

5) Technique histologique :

Les rats sont décapités. La voûte crânienne est disséquée jusque dans ses parties latérales et la tête de l'animal est fixée au Bouin, ce dernier fixateur nous semblant le meilleur pour la coloration de Gomori. Après une fixation de 6 à 8 jours, la dissection est complétée sur un cerveau durci, ce qui nous permet une meilleure recherche de l'hypophyse et de la région qui s'y rapporte.

L'hypophyse est recueillie à part, vue la fragilité de la tige hypophysaire. Le cerveau est abordé par sa base, l'on en prélève un bloc d'environ 2 mm de diamètre dans le sens transversal de la masse cérébrale. La partie antérieure se trouve à la bifurcation du cinquième dans ses branches maxillaires et ophtalmiques. On réalise ainsi, comme nous l'avons dit précédemment, un bloc de 2 mm d'épaisseur. Il est découpé et les lames étalées en série. La coloration de Gomori est pratiquée sur ces lames, dont nous donnons les modalités.

Nos pièces sont fixées au liquide de Bouin pendant 5 à 6 jours. Après inclusion à la paraffine, découpage et étalement sur lames, nous employons la méthode de coloration de Gomori (hématoxyline chromique phloxine) décrite ci-après :

— Séjour de 12 à 24 heures, à 37°, dans le mélange Bouin — Alun de chrome Bouin : 100 cl — Alun de chrome : 3 à 4 g.

— Lavage à l'eau courante jusqu'à disparition de la coloration jaune.
— Oxydation (3 minutes) dans le liquide suivant :
  — Permanganate de potasse à 1 % ..... 25 cl
  — Acide sulfurique à 5 % ..... 10 cl
  — Eau distillée ..... 65 cl
— Lavage à l'eau distillée.
— Passage au bisulfite ou acide oxalique jusqu'à décoloration.
— Lavage à l'eau de source.
— Coloration (10 minutes) dans la solution suivante :
  — Solution aqueuse d'hématoxyline à 1 % .... 50 cl
  — Solution aqueuse d'alun de chrome à 3 % .. 50 cl
  — Solution aqueuse de bichromate de potasse à 5 % ..... 2 cl
  — Solution aqueuse d'acide sulfurique à 5 % .. 1 cl
  (Le mélange est mûr après 24 heures)
— Différenciation (1 à 2 minutes) dans l'alcool chlorhydrique à 0,5 %.
— Lavage à l'eau douce.
— Surcoloration (2 à 3 minutes) dans une solution aqueuse de phloxine à 1 %.
— Passage (1 à 2 minutes) dans l'acide phosphore Wolfram à 5 % (solution aqueuse).
— Passage à l'eau de source (5 minutes).
— Différenciation à l'alcool à 90°.
— Déshydratation, éclaircissement, montage au baume du Canada.

6) Compte rendu histologique :

— *Rats témoins femelles (accélération 18 g, 5 mn)* : l'examen des différents noyaux hypothalamiques ne montre aucune sécrétion Gomori positive. Par contre, l'on trouve de petits dépôts de sécrétat de Gomori dans la portion tubérienne. On trouve des sécrétats en petite quantité au niveau des noyaux para-ventriculaires et supra-optiques, dans la région de la tige, sous le récessus inférieur du troisième ventricule. L'hypophyse est peu riche, elle aussi, en sécrétions de Gomori. Il existe donc une diffusion modérée de la substance sécrétoire dans toute la zone hypothalamo-hypophysaire.
— *Rats témoins mâles sacrifiés (18 g, 5 mn)* : les sécrétats sont visibles en petite quantité au niveau de la région tubérienne, du noyau supra-optique dans sa partie externe au chiasma, au niveau des noyaux para-ventriculaires.

— *Rats femelles tués en expérience :* on trouve des sécrétats au niveau des noyaux para-ventriculaires, supra-optiques, dans la région infudnbulaire, sous le récessus du troisième ventricule (inférieur), de même que dans le tractus cortico-thalamique comme précédemment. L'hypophyse est peu riche en granulations de Gomori. Il est à noter que l'activité sécrétoire va de pair avec une congestion capillaire nettement visible.

— *Résumé :* diffusion modérée de la substance sécrétoire à toute la région hypothalamo-hypophysaire.

— *Rats mâles et femelles (18 g, 10 mn 7 s)* : on trouve des sécrétions au niveau des noyaux supra-optiques, dans la région de la tige, au-dessous de la partie inférieure du troisième ventricule. Il n'en existe pas au niveau des noyaux para-ventriculaires et supra-optiques. Dans l'hypophyse, les granulations sont très positivement associées à une condensation périphérique et à une congestion capillaire importante. L'on remarque certains éléments cytologiques chargés de granulations cytoplasmiques. On retrouve également ces granulations dans l'infundibulum. La substance sécrétoire est très abondante dans l'hypophyse par rapport aux noyaux hypothalamiques.

— *Rats soumis à une accélération de 16 g, 5 mn :* on ne trouve pas de sécrétion de Gomori + au niveau de l'hypothalamus. Par contre, au niveau de l'hypophyse, les sécrétions de Gomori sont en moyenne abondance avec une vascularisation et passage intra-capillaire de la substance.

— *Rats mâles (18 g, 10 mn 7 s)* : on ne trouve pas de sécrétions au niveau des noyaux principaux. Il en existe en quantité minime au niveau de l'infudibulum. L'hypophyse est par contre riche en sécrétions et présente une dilatation capillaire importante.

— *Rats témoins ayant subi une accélération de 18 g pendant 15 mn :* l'on ne trouve pas de sécrétats Gomori + au niveau des noyaux hypothalamiques. Par contre, l'hypophyse est riche en granulations positives. Sur l'une des hypophyses, on trouve une petite formation d'allure kystique en pleine zone post-hypophysaire.

— *Rats témoins soumis à une accélération de 15 g, 20 mn, survivants tués 1/4 d'heure après :* on rencontre des sécrétions Gomori + en quantité modérée au niveau des noyaux para-ventriculaires, au niveau des noyaux supra-optiques dans la région de l'infundibulum, à l'extrémité supérieure du chiasma optique, au-dessus de la région du fornix, dans la région cortico-thalamique (commissure supra-optique). L'hypophyse est très riche en produits sécrétoires

Gomori +. Sur l'un des rats de cette série, n'existe aucune sécrétion au niveau des noyaux hypophysaires.

— *Rats témoins soumis à une accélération de 15 g, 20 mn, survivants tués 2 h après :* sur certains d'entre eux, on retrouve la substance sécrétoire au niveau des noyaux supra-optiques. Elle est absente des noyaux para-ventriculaires. Elle est très nette dans la post-hypophyse.

— *Rats témoins survivants soumis à 15 g, 20 mn, tués une heure après :* on trouve les sécrétions Gomori + en petite quantité dans les noyaux para-ventriculaires au niveau des noyaux supra-optiques dans la région infundibulaire et de la tige. L'hypophyse est par contre beaucoup plus riche en produits sécrétoires.

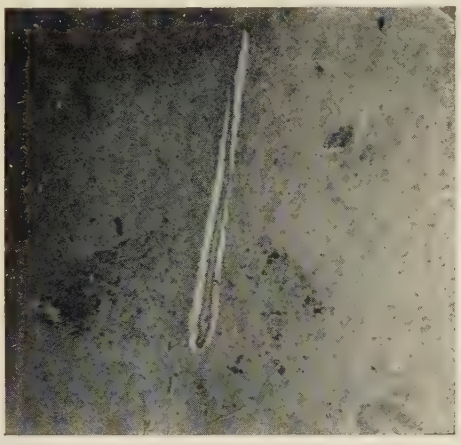


Figure 7 : Région hypothalamique. Noyau para-ventriculaire avec zone de précipitations Gomori positives peu abondantes (rat témoin centrifugé à 18 g pendant 10 mn 7 s)

(*Microphotographie due à l'obligeance du Docteur* ROUDIER)

— *Conclusions :* les modifications neuro-sécrétoires étudiées dans la région hypothalamo-hypophysaire indiquent une *vidange* de cette substance au niveau des noyaux optiques et para-ventriculaires, sous l'influence du stress d'accélération avec *accumulation dans la post-hypophyse et l'anté-hypophyse.*

B. — ETUDE DES EFFETS DE L'ACCELERATION SUR DES RATS PREPARES PAR LA CENTROPHENOXINE

Cette étude s'est révélée au départ difficile, car nous voulions rechercher l'effet obtenu avec des doses diverses de Centrophénoxine.

Comme nous allons le voir, c'est à la dose optima de 100 mg par kg intra-péritonéal que la Centrophénoxine apporte ses effets de protection. A l'inverse, à la dose de 600 mg par kg intra-péritonéal, les effets d'intoxication apparaissent (la DL 50 intra-péritonéale de la Centrophénoxine étant de 650 à 700 mg/kg, et la DL 50 intraveineuse étant de 330 mg/kg) et s'ajoutent aux effets de l'accélération.

Cependant, même à cette dose, il y a une influence de la Centrophénoxine sur la région hypothalamo-hypophysaire.

Nous rapportons ci-dessous nos résultats pour les doses de 600 mg/kg et 100 mg/kg intra-péritonéal de Centrophénoxine.

I) CENTROPHÉNOXINE A 600 mg/kg INTRA-PERITONEAL

Nous avons utilisé le même processus expérimental que précédemment. Mais les rats ont été préparés pendant les trois jours précédant l'expérimentation, par l'injection intra-péritonéale d'un millilitre d'une solution de Centrophénoxine à 2,5 %, soit 600 mg/kg au total. Cette solution était préparée extemporanément. C'est après tâtonnement que nous avons fixé ce mode d'administration. En effet, si l'animal reçoit la Centrophénoxine seulement au moment de l'expérience, on n'obtient pas de protection.

La voie d'administration intra-péritonéale a été préférée en raison de sa facilité et de sa rapidité d'exécution. Le nombre important de rats expérimentés nous interdisant l'utilisation de la voie *per os*, préférable car moins choquante, mais également présentant des inégalités dans l'absorption du produit.

Parallèlement, des rats témoins étaient préparés par un millilitre d'eau distillée en injection intra-péritonéale pendant trois jours.

Au début de nos expériences, nous avions constaté que les rats soumis à l'accélération peu de temps après la dernière injection, mouraient plus rapidement que ceux qui étaient expérimentés après un temps de latence plus long. En effet, après l'injection du produit,

les animaux semblaient avoir un comportement perturbé, abandonnant leurs activités normales, ne prenant plus de nourriture. D'autre part, certains semblaient avoir une parésie du train postérieur. Ces symptômes disparaissaient assez rapidement au bout de 15 à 30 minutes. Les animaux témoins ne présentaient aucun trouble.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant et objectivés par une courbe.

Temps d'expérimentation en minutes	*Nombre de rats expérimentés*	*Nombre de morts*	*% de morts*
2 mn	48	11	22,9
3 mn	60	24	40
4 mn 30	28	9	32
15 mn 10	10	7	70

Distribution à la dose de 600 mg/kg :

Durée de l'expérience en secondes	*% de morts*	*% attendu Pa*	*Po - Pa*	χ^2 *P*
120 s	22,9	22,9	0	0
180 s	40	31	9	0,036
270 s	32	40	8	0,025
910 s	70	70	0	
				0,061

Nombre d'essais : K = 4

Nombre de degrés de liberté du χ^2 : $\nu = 2$

Nombre moyen d'individus étudiés : $\frac{146}{4} = 36,5$ $\qquad \chi^2 = 2,23$

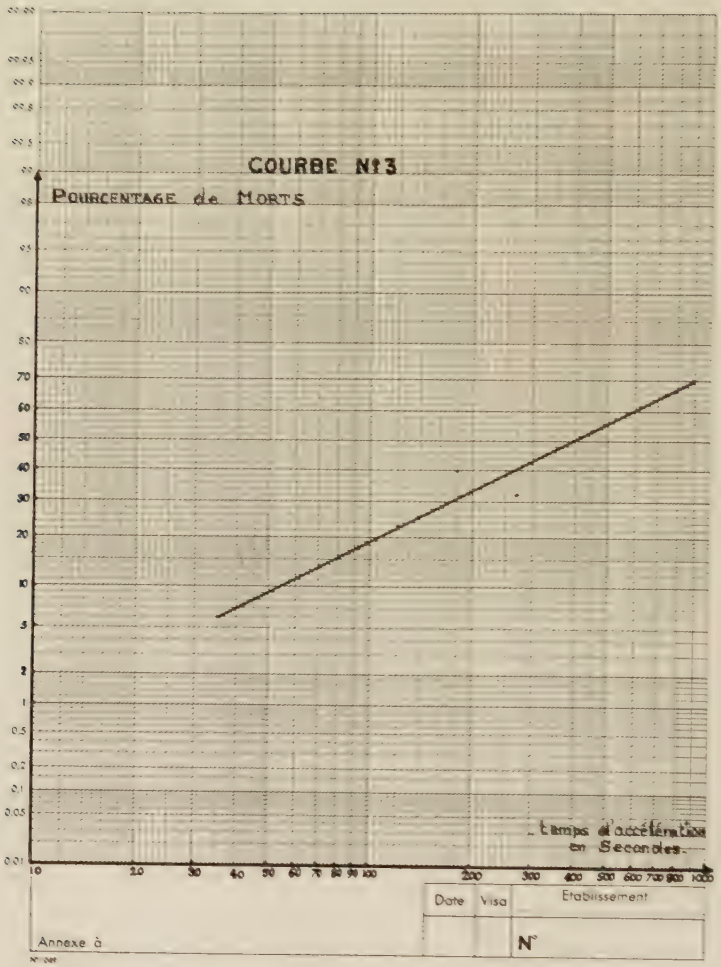
Seuil du χ^2 : $\chi^2_t = 5,99$

Il n'y a pas de raison de rejeter cet ajustement (*Courbe n° 3*)

On déduit de cet ajustement :

DL 84 = 190
DL 50 = 395 DL 84/DL 50 = 2,08
DL 16 = 810 DL 50/DL 16 = 2,05 S = 2,06

$\sqrt{N} = 12,2$
f DL 50 = 1,18
395 × 1,18 = 466
395 / 1,18 = 335



Conclusion :

DL 50 = 395 (compris entre 335 et 466)

R = 7.6 A = 1.48
f S = 1.27
2.06 × 1.27 = 2.62
2.06 : 1.27 = 1.62

Conclusion :

S = 2.06 (compris entre 1.62 et 2.62)

• *Test du parallélisme des deux courbes précédentes (courbes n° 2 et n° 3) :*

$$SR = \frac{3,98}{2,06} = 1,93$$

$f\ S_1 = 1,39$

$f\ S_2 = 1,27$

$f\ SR \quad 1,5$

$SR = 1,93$ (compris entre 1,28 et 2,9)

La différence entre les deux courbes est significative. On ne peut donc pas conclure au parallélisme. La pente est plus faible pour les animaux drogués.

• *Test d'une différence significative entre les médianes (DL 50) :*

$$PR = \frac{395}{300} = 1,31$$

$PR = 1,31$ (compris entre 1,01 et 1,7)

$f\ DL\ 50 = 1,18$

$f\ DL\ 50 = 1,24$

$f\ PR = 1,3$

On ne peut pas conclure d'une façon certaine qu'une des courbes soit située vraiment au-dessus de l'autre.

Conclusion :

On dira seulement qu'à la longue, quand le temps d'expérience augmente, la drogue protège un peu mais insuffisamment les rats.

Sur le plan clinique :

Les animaux ainsi préparés et centrifugés ne présentaient pas de différence importante avec les animaux témoins décrits précédemment.

II) CENTROPHENOXINE A 100 mg/kg INTRA-PERITONEAL

Les résultats obtenus, bien que favorables, n'étant pas probants, nous avons poursuivi l'expérimentation en nous inspirant des travaux faits par Polis. *La notion de dose critique efficace s'est révélée d'une importance capitale,* et c'est par tâtonnements progressifs et dosages progressifs que nous avons déterminé la dose efficace de *100 mg/kg de rat.*

Nous avons utilisé la même méthode que précédemment, mais en modifiant la dose de Centrophénoxine. Pendant trois jours, nous avons fait une injection intra-péritonéale quotidienne d'un demi-millilitre d'une solution à 1 % de Centrophénoxine préparée extemporanément.

Parallèlement, les animaux témoins recevaient 0,5 ml d'eau distillée intra-péritonéale.

Les animaux traités ne présentaient plus alors les modifications du comportement observées précédemment.

Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux suivants et objectivés par les courbes.

Au cours d'une même expérimentation, un lot de rats traités et un lot de rats témoins étaient placés simultanément dans le bloc à alvéoles.

Temps en minutes	*Témoins non traités*	*Nombre de morts*	*% de morts*
3 mn	10	2	20
4 mn 30	10	5	50
6 mn 45	18	10	55
10 mn 07	16	11	68

Durée de l'expérience en secondes	*% de morts*	*% attendu Pa*	*Po - Pa*	χ^2 *P*
180 s	20	28	8	0,030
270 s	50	44	6	0,014
405 s	55	61	6	0,015
607 s	68	76	8	0,033
				0,092

Nombre d'essais : $K = 4$

Nombre de degrés de liberté du χ^2 : $\nu = 2$

Nombre moyen d'individus étudiés : $\frac{54}{4} = 13,5$ $\qquad \chi^2 = 1,2$

Seuil du χ^2 : $\chi^2_t = 5,99$

DL 84 = 780
DL 50 = 312 DL 84/DL 50 = 2,5
DL 16 = 125 DL 50/DL 16 = 2,5 S = 2,5

$\sqrt{N} = 7,35$

f DL 50 = 1,4
312 × 1,4 = 437
312 / 1,4 = 223

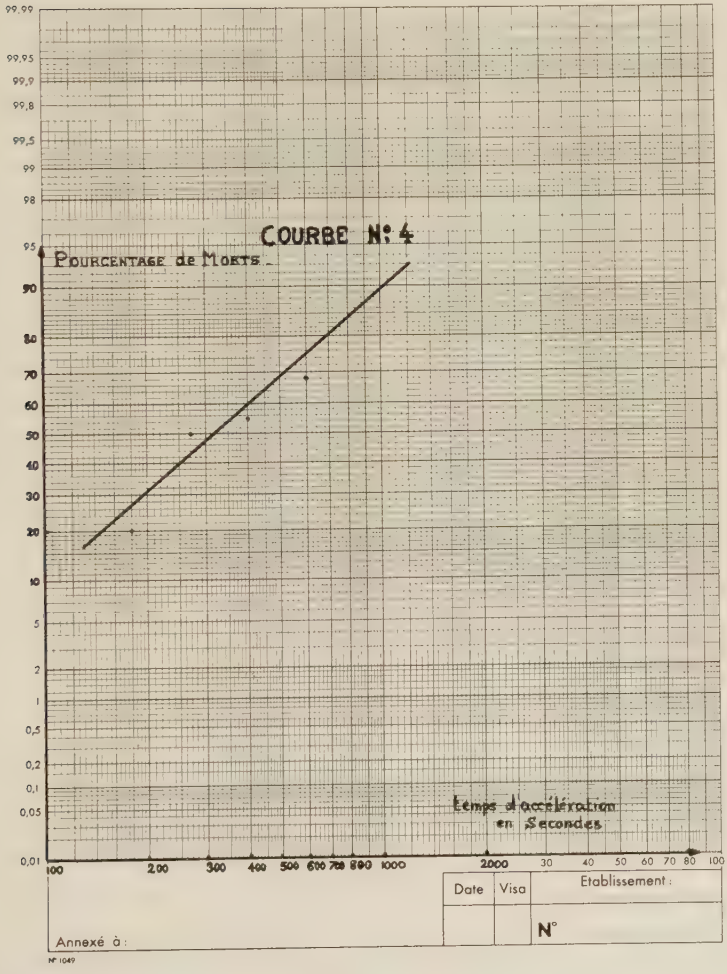
Conclusion :

DL 50 = 312 (compris entre 223 et 437)

R = 3,37 A 2,15
f S = 2,2
2,5 × 2,2 = 5,5
2,5 / 2,2 = 1,14

Conclusion :

S = 2,5 (compris entre 1,14 et 5,5)



Temps en minutes	*Animaux traités*	*Nombre de morts*	*% de morts*
3 mn	10	0	11
4 mn 30	10	0	15
6 mn 45	18	2	23
10 mn 07	20	3	
15 mn 10	13	3	

Durée de l'expérience en secondes	*% de morts*	*% attendu Pa*	*Po - Pa*	χ^2 *P*
270 s	2,3	3,5	1,2	0,0045
405 s	11,1	7,5	3,6	0,02
607 s	15	15	0	0
910 s	23	27	4	0,008
				0,032

Nombre d'essais : K = 4

Nombre de degrés de liberté du χ^2 : $\nu = 2$

Nombre moyen d'individus étudiés : $\frac{61}{4} = 15{,}25$ $\qquad \chi^2 = 0{,}488$

Seuil du χ^2 : $\chi^2_t = 5{,}99$

DL 84 = 4.800
DL 50 = 1.720 DL 84/DL 50 = 2,8
DL 16 = 620 DL 50/DL 16 = 2,8 S = 2,8

$\sqrt{\ }$ N = 7,82

f DL 50 = 1,44
1.720 × 1,44 = 2.480
1.720 / 1,44 = 1.200

Conclusion :

DL 50 = 1.720 (compris entre 1.200 et 2.480)

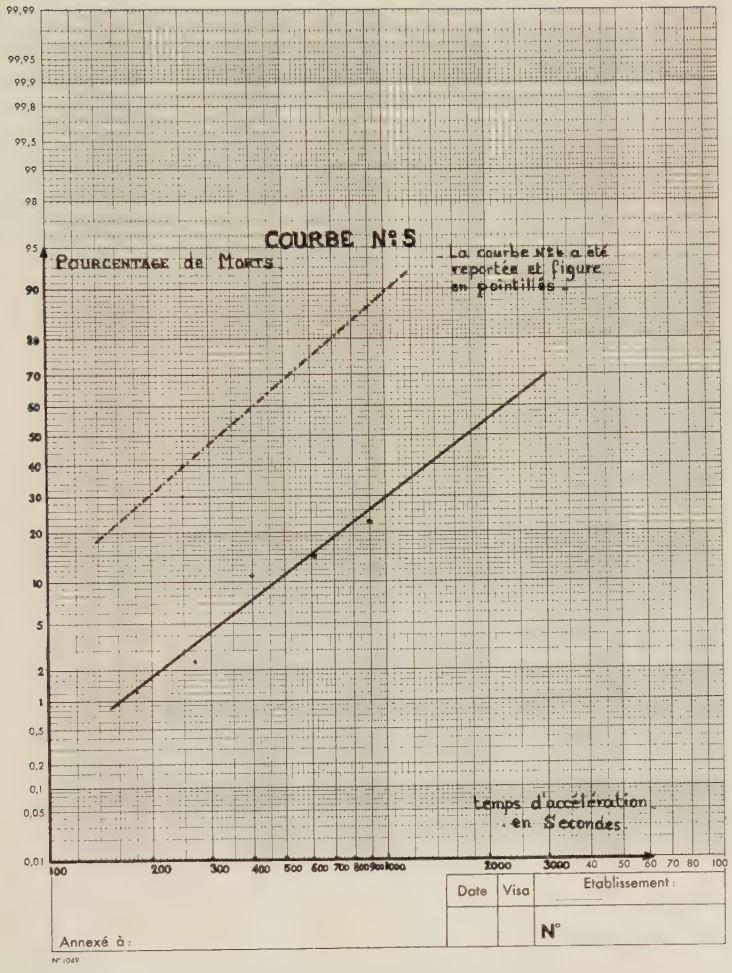
R = 3,37 A = 2,7
f S = 2,62
2,8 × 2,62 = 7,35
2,8 / 2,62 = 1,07

Conclusion :

S = 2,8 (compris entre 7,35 et 1,07)

Distribution :

Animaux traités à raison de 100 mg/kg. Les résultats sont donnés sur la feuille de calcul précédente, l'ajustement de la droite est valable (*Courbe n° 5*)



• *Test de la différence de parallélisme entre ces deux dernières droites :*

$$SR = \frac{2,8}{2,5} = 1,12$$

f SR = 3,47 SR inférieur à f SR

On ne peut pas conclure que les deux courbes diffèrent par leurs pentes. Elles peuvent être parallèles.

PR = 5,52
f PR = 1,64

PR est beaucoup plus fort que f PR, donc l'une des courbes (celle des animaux traités) est située en dessous de l'autre et ce décalage est significatif.

Intervalles de confiance :

SR = 1,12 (compris entre 0,323 et 3,88)
PR = 5,52 (compris entre 3,36 et 9,05)

Il existe donc une protection très nette des rats par la Centrophénoxine.

— *Cliniquement :* il n'y a pas de différence dans le comportement des animaux sortant de l'appareil.

- **Etude histologique des surrénales :**
(Docteur Roudier)
(Accélération de 18 g pendant 10 minutes 7 secondes)

Par rapport aux animaux témoins, les animaux pré-traités par la Centrophénoxine montrent des phénomènes vasculaires au niveau de la médullaire beaucoup moins importants ; dans la zone réticulée, on ne retrouve plus les zones d'hémorragie en nappe bien qu'il existe une congestion marquée ; dans la zone fasciculée, la dilatation capillaire est pratiquement normale, la zone glomérulée est intacte de toute lésion. On constate toujours des lésions d'œdèmes, mais très modérées par rapport aux rats témoins. La structure de la glande en général est beaucoup plus proche de la morphologie d'une surrénale normale que celle des animaux témoins.

En conclusion, on peut donc admettre que sous l'influence d'un pré-traitement par la Centrophénoxine, l'ensemble de la surrénale garde en définitive sa morphologie presque normale et vraisemblablement une physiologie para-normale.

- **Neuro-sécrétion hypophysaire :**

Rats soumis à la Centrophénoxine subissant une accélération de 18 g, 15 mn : dans cette série, nous avons des rats traités et des rats témoins. Au niveau des noyaux hypothalamiques, on ne trouve pas de sécrétion Gomori +. La seule comparaison valable que l'on puisse faire semble être l'intensité sécrétoire comparée au niveau hypophysaire. Il semble que l'intensité sécrétoire des rats traités soit moindre que celle des rats non traités.

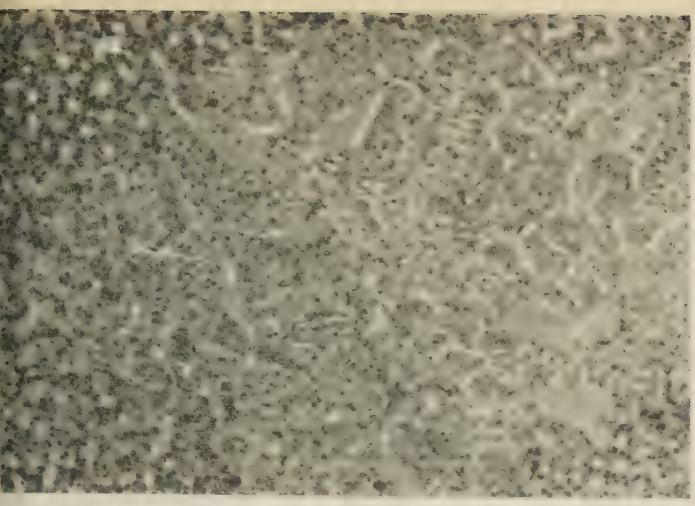


Figure 8 : Images montrant l'aspect congestif des vaisseaux de la médullaire. Ces vaisseaux sont sensiblement normaux (rats prétraités centrifugés à 18 g pendant 10 mn 7 s - Docteur ROUDIER)

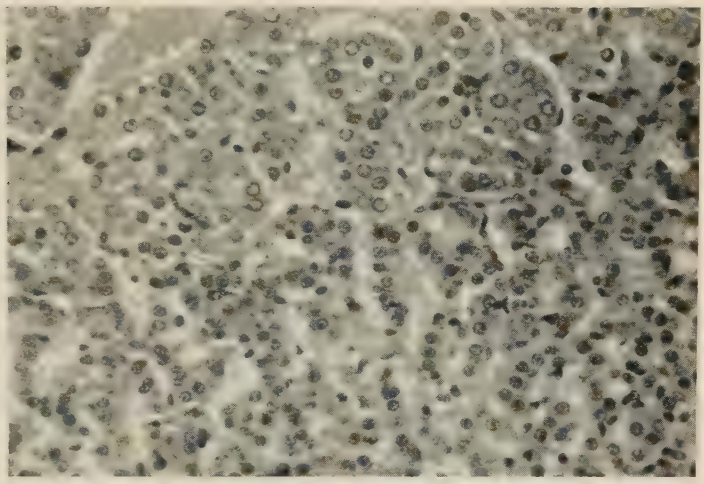


Figure 9 : Coupe de la onction des régions médullaire et réticulée montrant un aspect pratiquement normal avec simplement un léger œdème interstitiel

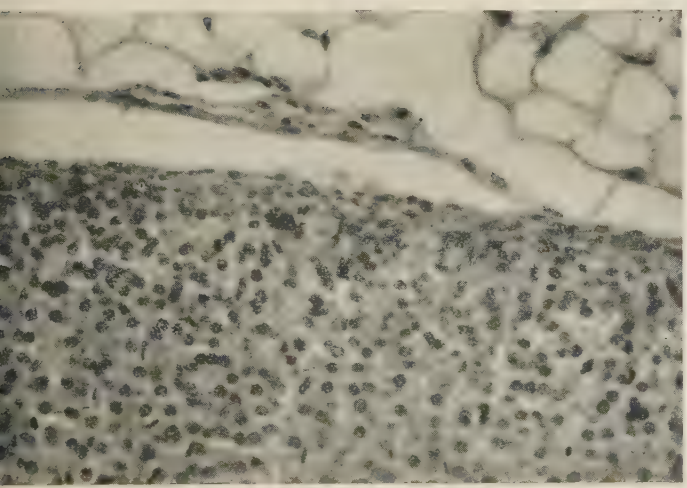


Figure 10 : Aspect de la glomérulée et d'une portion de la fasciculée sans altération notable qu'un simple gonflement du cytoplasme faisant disparaître l'architecture trabéculaire. On doit noter l'absence d'état vacuolaire (rats traités centrifugés à 18 g pendant 10 mn 07 s)

(*Photographie due à l'obligeance du Docteur* ROUDIER)

Rats traités et soumis à une accélération de 18 g, 10 mn, et sacrifiés dans les délais de 1/4, 1/2, 1 heure et 2 heures après la centrifugation : l'examen des différents noyaux hypothalamiques, para-ventriculaires, supra-optiques, les régions infundibulaires, la région de la tige, les zones attenantes au fornix, montre la présence des sécrétions neuro-glandulaires. Leur importance varie d'un animal à l'autre et n'est pas constante d'un cerveau à l'autre.

On doit noter, par contre, contrairement aux témoins, que les post-hypophyses de ces animaux contiennent une substance Gomori + bien visible, mais en *quantité normale* et d'une intensité comparable à celle que nous trouvons sur les noyaux hypothalamiques.

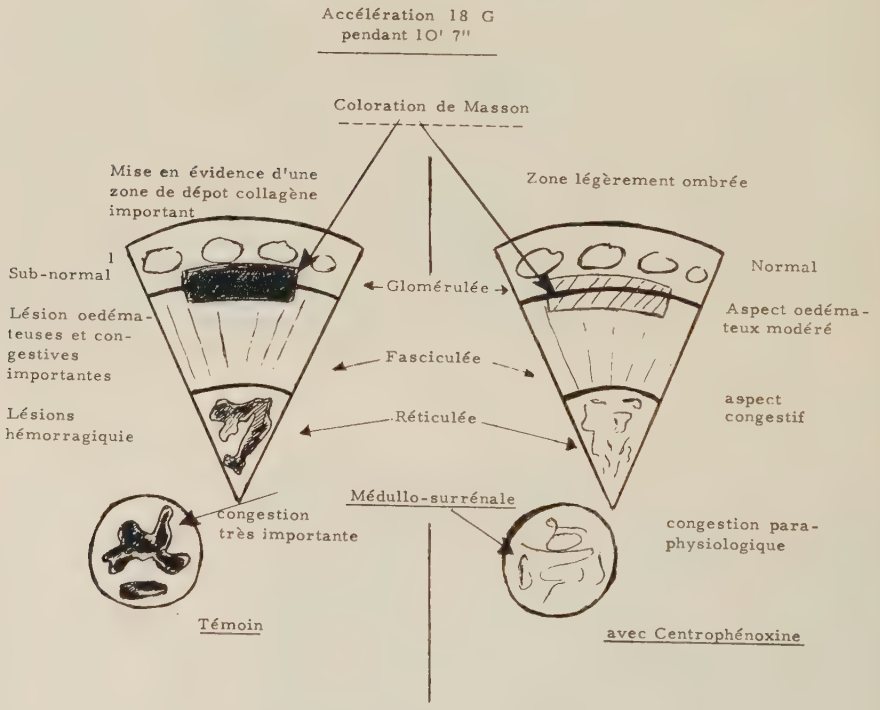


Schéma Comparatif des Surrénales des animaux Témoins et des animaux prétraités

- **Conclusions :**

Sur le plan histologique, les modifications neuro-sécrétoires étudiées dans la région hypothalamo-hypophysaire indiquent une vidange de cette substance sous l'influence du stress d'accélération. Toutefois, l'attention a été retenue par le fait que *la Centrophénoxine parait ralentir la fuite neuro-sécrétoire vers la post-hypophyse* en comparaison des rats témoins. Elle modérerait leur accumulation trop rapide à ce niveau et, par là même, empêcherait un passage trop brusque dans le sang. Elle réaliserait de cette façon un meilleur balancement neuro-sécrétoire hypothalamo-hypophysaire.

Figure 11 : La comparaison avec l'image des animaux témoins montre l'importance des précipitations Gomori positives et leur stockage en quantité pratiquement normale au niveau des noyaux (ici noyau para-ventriculaire) (rats traités centrifugés à 18 g pendant 10 mn 07 s)

(*Microphotographie due à l'obligeance du Docteur* ROUDIER)

En somme, on peut remarquer une différence fondamentale entre les animaux témoins et les animaux pré-traités par la Centrophénoxine. Chez les premiers, il y a disparition des sécrétions Gomori + dans les noyaux thalamiques et accumulation excessive dans l'hypophyse. Chez les seconds, la densité des sécrétions Gomori + est normalement et également répartie dans les noyaux hypothalamiques et l'hypophyse. *Tout semble se passer comme si la Centrophénoxine empêchait un drainage et une vidange trop rapides des sécrétions hormonales hypothalamo-hypophysaires.* Or, fait essentiel, les animaux pré-traités par la Centrophénoxine *résistent au stress de l'accélération.*

CHAPITRE III

CONSIDERATIONS PATHOGENIQUES ET DEDUCTIONS CLINIQUES

La cause déclenchante de toutes les réactions de l'organisme, hormis les réflexes vestibulaires dus aux mouvements, nous semble être la souffrance cérébrale par hypoxie ou anoxie circulatoire, si bien mise en évidence par les expériences de JONGBLOED et NOYONS, KOENEN et RANKE FISHER qui montrent le défaut de remplissage du cœur et des gros vaisseaux de la base, une grande partie du sang étant en stase dans les vaisseaux des territoires infra-cardiaques. Ces troubles de la répartition sanguine se produisant malgré les mécanismes régulateurs du système circulatoire, nous permettent de comprendre pourquoi il semble exister un seuil critique de tolérance à l'accélération.

En effet, comme l'a montré notre toute première expérimentation (*courbe 1*), jusqu'à 15 g pendant 5 minutes, nous n'avons aucun mort chez des rats témoins et, à partir de 16 g pendant 5 minutes, nous trouvons des animaux morts en proportion importante. Sans aucune transition, le nombre de morts passe brutalement de 0 à 12,5 %, et en augmentant progressivement la force d'accélération, ce taux déjà important de mortalité s'accroît très rapidement ; c'est ainsi qu'à 18 g pendant 5 minutes, nous trouvons 50 % de morts.

Ce point critique, situé entre 15 et 16 g pendant 5 minutes, correspond vraisemblablement au moment où la force hydrostatique devient supérieure à la force vasopressive.

En augmentant encore la force d'accélération, les vaisseaux des territoires infra-cardiaques se dilatent passivement et présentent des troubles de la perméabilité (ce qui explique l'œdème des parties distales). Dans ces conditions (extra-vasation des liquides circulants et dilatation des vaisseaux), il se produit une discordance entre le contenu et le contenant, le cœur alors se remplit mal, ou si la force est

assez intense, ne se remplit plus du tout (Fisher). Ce qui permet d'expliquer le surcroît de baisse de pression dans la carotide par rapport à la baisse hydrostatique. Ainsi, on conçoit que dans le cas d'une accélération positive intense, le cerveau se trouve brutalement dans un état d'anoxie circulatoire suraiguë, le sang ne parvenant pas jusqu'à lui.

Il semble donc que le trouble majeur et vraisemblablement l'agent initial causant la mort des animaux soit l'anoxie du tissu cérébral. Cette pathogénie nous permet d'expliquer les faits constatés lors de notre deuxième expérimentation (*courbe n° 2*).

En effet, à 18 g, il existe un état d'anoxie cérébrale aiguë. L'étude de la *courbe n° 2* nous montre que la DL 50 (temps) des animaux soumis à cette force d'accélération est comprise entre 4 et 6 minutes. Or, Optiz et Schnieider, en 1950, ont montré que le temps de survie chez l'homme comme chez l'animal est environ de 3 minutes et demie d'ischémie totale. Ces notions concordent avec notre expérience et si le temps moyen de la tolérance pour nos animaux est un peu plus long, on peut admettre que les réactions vaso-constrictives de l'organisme compensent, pour un temps relativement court, la force hydrostatique et évitent au début l'anoxie circulatoire aiguë de l'encéphale.

Enfin, c'est en partie l'hypoxie qui provoque les modifications électro-encéphalographiques. En effet, les expériences de R. Grandpierre mettent en évidence ceci : pour des niveaux de surgravité élevés et des durées longues, l'activité de type hypervigile très désynchronisée a tendance à s'organiser en bouffées synchrones du rythme respiratoire. Cette organisation est manifeste pour des niveaux de surgravité de 10 g. Lorsque la surgravité se maintient pendant plusieurs minutes, on observe un aplatissement progressif du tracé.

Au total, sur l'électro-encéphalogramme, on note des signes de souffrance minimes (mais les forces ne dépassent pas 10 g) : ondes lentes, peu voltées, pointes isolées.

Ces signes de souffrance ne sont pas à l'état pur, car il s'ajoute des incitations sensorielles, sensitives et émotionnelles.

Webb, Haymaker et Strughold ont décrit quatre stades successifs E.E.G. de l'hypoxie cérébrale (hypoxie hypoxémique) :

1) Stade de compensation : accélération du rythme cardiaque et respiratoire.
2) Stade symptomatique : avec, chez l'animal, réduction de l'activité cérébrale.
3) Stade critique : chez le rat, période transitoire de silence cortical pendant lequel les réflexes sont absents (Kessler, Hailman et Gellhorn, 1943), puis apparaissent des bouffées con-

vulsives radicalement différentes des bouffées épileptiformes, puisque leur niveau est bas (Noëll et Dombrowski, 1947).

4) Stade léthal : le tracé s'aplatit et devient silencieux (Glass, Snyder et Webster, 1944).

Les trois derniers stades sont retrouvés dans le cas de l'accélération, compte tenu qu'il existe des facteurs extrinsèques, tels que les stimulations extéroceptives.

D'autre part, l'hypoxie de l'organisme dans l'accélération provoquée soit par l'ischémie, soit par la stase dans les territoires infra-cardiaques, reproduit avec exactitude les manifestations fonctionnelles de souffrance du système nerveux végétatif dans l'anoxémie par diminution de la pression partielle de l'oxygène dans l'atmosphère, qui ont été décrits par R. Grandpierre (1948) : le système neuro-végétatif est particulièrement semblable à l'action de l'anoxémie. Au début, on note : une hyperactivité sympathique par augmentation de la réflectivité et du tonus, accélération cardiaque, vaso-constriction. Lorsque l'anoxémie s'intensifie, l'hyperactivité para-sympathique prédomine avec bradycardie et baisse de la tension artérielle.

Enfin, dans les anoxémies intenses, l'activité du système végétatif disparaît.

C'est ce qui se remarque également lors de la surgravité. Ainsi, il n'est pas douteux qu'au cours des différentes phases de l'accélération existe un état d'anoxémie cérébrale, dont les causes sont liées avant tout à des troubles de l'hémodynamique circulatoire.

Lorsque l'on considère un problème d'anoxie ou d'hypoxie cérébrale, surtout lorsque ce processus est en rapport avec un stress violent, on ne peut s'empêcher de faire intervenir également une participation hypothalamo-hypophysaire. Est-ce que cette dernière est en rapport direct avec le stress ou entre-t-elle dans le cadre d'une anoxie globale du cerveau ?

Il est évidemment impossible, tellement sont rapides les phénomènes successifs ou simultanés intervenant lors de l'accélération, de séparer les facteurs liés à l'anoxie cérébrale de ceux consécutifs au stress proprement dit. Il ne faut toutefois pas oublier que la région hypothalamo-hypophysaire, très richement irriguée, est particulièrement fragile et sensible à l'anoxie.

C'est en présence de ces hypothèses que nous avons tenté de choisir préférentiellement une substance qui aurait les particularités suivantes :

1) Son absence de toxicité.

2) Son action probable sur les mécanismes d'anoxie cellulaire.

3) Son action éventuelle correctrice sur les troubles hypothalamo-hypophysaires.

4) Une absence d'action dépressive sur le système nerveux central afin d'éviter des troubles de la vigilance.

Il était intéressant de rechercher, parmi les drogues psychotropes, celle qui pourrait éventuellement répondre à ces propriétés.

Les auteurs russes et américains ont étudié les drogues adrénergiques et les amphétamines dans le but surtout d'éviter les phénomènes d'hypotension brutale. Malheureusement, ces produits n'ont pas une action contre l'anoxie cellulaire au niveau du cerveau et sont, de toute façon, d'un maniement délicat, pouvant en particulier modifier l'état de vigilance et créer des phénomènes d'excitation nuisibles.

Il peut en être de même des antidépresseurs, type Imipramine ou I.M.A.O. Nous ignorons si des recherches sur ces produits ont été faites aux U.S.A. ou en U.R.S.S. Mais nous pouvons nous référer à Quadbeck. En 1964, cet auteur montre en effet, dans une expérimentation portant sur des rats placés en situation d'hypoxie en altitude (8.600 mètres), que les thymoleptiques, au même titre d'ailleurs que les amphétamines, diminuent la résistance de l'animal à l'hypoxie, cette résistance étant appréciée par des études électro-encéphalographiques. Fait intéressant à retenir, la Centrophénoxine annule ces phénomènes d'hypoxie.

A l'opposé, d'autres auteurs russes et américains ont pensé que les drogues neuroleptiques pourraient peut-être agir en amortissant les réponses au stress de l'accélération. Mais dans ce cas, on n'obtient aucun résultat en raison de l'action hypotensive de ces produits, et il faut alors donner des hypertenseurs et des cardiotoniques (Warren, Wetmore, V.V. Parin, A.V. Vassiliev et V.E. Belai, 1964). Certains sont allés jusqu'à l'hibernation (B. Blackshaffer). Cet auteur montre qu'un véritable hibernant, le hamster adulte, peut être protégé contre une accélération de 2.300 g pendant 30 minutes, par une hibernation profonde et l'immersion dans un liquide de densité égale à la sienne à une température de 0 à 10° centigrades.

Le rat adulte peut être protégé aussi par les mêmes méthodes, mais sa survie est brève ; la cause de la mort semble être une gastro-entéropathie qui se produit invariablement même lorsque le rat est soumis uniquement à la seule hibernation profonde.

Dans cette étude, il y a vraisemblablement abolition des réflexes de défense utiles et nuisibles, mais surtout une diminution importante de la consommation d'oxygène, par ralentissement de la vie cellulaire, donc des métabolismes. Il y a, comme l'a suggéré Polis,

« une diminution de la consommation d'énergie par les fonctions spécialisées et nobles, au profit d'une survie élémentaire » (E.R. Stiehm, juin 1961).

Notre choix s'est donc finalement porté sur la Centrophénoxine. Nous devons d'ailleurs dire que l'expérimentation que nous avons effectuée avait été en partie déjà faite par Polis (1962), spécialisé dans l'étude des moyens de protection contre les phénomènes de l'accélération (*Aviation Medical Acceleration Laboratory, U.S. Naval Air Development Center*). Ayant étudié de nombreuses drogues psychotropes, il s'était aperçu que la seule qui apportait une protection efficace était la Centrophénoxine, tout en reconnaissant d'ailleurs que l'hypophysectomie, quoique sans application pratique, donnait des résultats à peu près analogues. C'est cette dernière notion qui nous a fait reprendre cette étude de la Centrophénoxine dans le but d'étudier les modifications qui pourraient apparaître dans la région hypothalamo-hypophysaire et dans la surrénale.

Après une rapide étude chimique de la Centrophénoxine, nous analyserons son action sur deux plans :

1) Son action sur les mécanismes d'oxydo-réduction cellulaire, autrement dit son action éventuellement protectrice sur les phénomènes d'anoxie.
2) Son action neuro-endocrinienne.

Pour ces deux orientations, nous apporterons des données expérimentales et des données cliniques.

• Données chimiques :

La Centrophénoxine (synthétisée par G. Thuillier et Rumpf), est une substance chimique originale qui résulte de la combinaison d'un amino-alcool, le diméthylaminoéthanol, avec un acide facteur de croissance des végétaux, l'acide p-chlorophénoxyacétique.

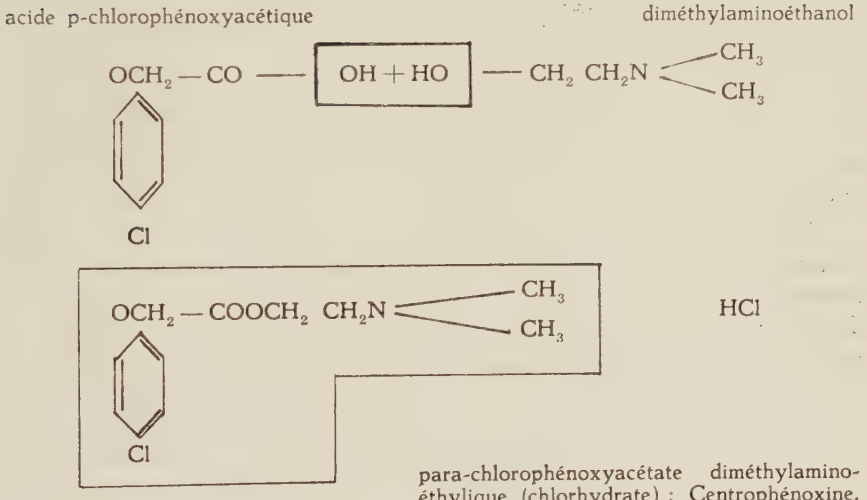
En biologie végétale, l'acide indole-acétique, auxine naturelle, joue le rôle d'une véritable phyto-hormone intervenant à tous instants dans la croissance et dans le métabolisme cellulaires. D'autres molécules chimiques ont des propriétés voisines de celles de l'acide indole-acétique. Ce sont les auxines de synthèse. Parmi elles, l'acide p-chlorophénoxyacétique possède en grande partie les activités caractéristiques de l'auxine naturelle ; c'est un facteur de régulation métabolique intervenant sur la respiration cellulaire et sur le métabolisme glucidique de la cellule végétale.

Les propriétés biologiques des acides facteurs de croissance des végétaux — auxines ou phyto-hormones synthétiques — ont trouvé

des applications en thérapeutique grâce à la Centrophénoxine, premier terme d'une nouvelle classe de médicaments : les régulateurs métaboliques de la cellule nerveuse.

La Centrophénoxine, dérivé auxinique, maintient ou rétablit l'autorégulation biochimique de la cellule en agissant sur les mécanismes qui facilitent les échanges respiratoires et permettent l'utilisation optima des hydrates de carbone.

C'est le chlorhydrate de l'ester diméthylaminoéthylique de l'acide parachlorophénoxyacétique, se présentant sous la forme d'une poudre blanche soluble dans l'eau. Les formules suivantes permettant de voir les relations entre l'acide parachlorophénoxyacétique (auxine) et le diméthylaminoéthanol (amino-alcool) aboutissant à la molécule de Centrophénoxine.



para-chlorophénoxyacétate diméthylaminoéthylique (chlorhydrate) : Centrophénoxine, dénomination commune du Codex français

A. — CENTROPHENOXINE ET PROCESSUS D'OXYDO-REDUCTION CELLULAIRE

Comme notre expérimentation semble l'avoir montré, la Centrophénoxine protège indiscutablement les animaux soumis au stress de l'accélération. On peut donc supposer qu'elle agit au moins en partie sur des phénomènes d'anoxie cérébrale. Ces constatations rejoignent

des faits expérimentaux actuellement bien connus. En ce qui concerne l'anoxie par carence d'apport en O_2, nous avons en effet les travaux de A. Dereymaeker, F. Theeuwissen-Lesuisse, N.P. Buu Hoi et Ch. Lapière (Louvain, Paris, Liège) qui montrent que lors de l'anoxie cérébrale expérimentale réalisée chez le lapin, l'acide parachlorophénoxyacétique — auxine — prolonge nettement le temps de survie de l'animal. Son ester diméthylaminoéthylique — Centrophénoxine — a une efficacité encore plus grande.

Dans le même ordre d'idée, J. Nickel, U. Breyer, B. Claver et G. Quadbeck mettent en évidence l'action de la Centrophénoxine sur le tracé E.E.G. du rat placé en situation d'anoxie à haute altitude. Des rats porteurs d'électrodes fronto-occipitales droites et gauches sont placés dans une chambre dont la pression répond à zéro mètre d'altitude. En 5 minutes, cette pression équivaut à 8.500 mètres d'altitude, puis immédiatement après à 7.000 mètres et de nouveau à 8.500 mètres. La fréquence de base du tracé E.E.G. est calculée à chaque phase de l'expérience. On constate que, par rapport aux témoins dont la fréquence diminue, les animaux ayant reçu de la Centrophénoxine présentent un tracé E.E.G. dont la fréquence est maintenue pendant toute la durée de l'expérience. Un tel résultat ne peut s'expliquer que par une meilleure activité métabolique cérébrale malgré les conditions d'hypoxie dues à la situation en altitude.

Rappelons, à ce propos, les constatations faites par Herrlig-Koffer (Allemagne), spécialiste des grandes expéditions en haute montagne. Il a étudié les phénomènes secondaires dus au manque d'oxygène. Lors de l'expédition Diamir, en 1962 (ascension d'un sommet de plus de 8.000 mètres), il a utilisé avec succès la Centrophénoxine chaque fois qu'il y avait des troubles anoxiques avec psychoses d'épuisement. Il a obtenu, en particulier, un résultat remarquable chez deux porteurs blessés présentant un état d'épuisement neuro-psychique extrême.

Il en est de même des processus par atteinte directe des mécanismes d'oxydo-réduction cellulaire, il s'agit d'un état d'hypoxidose cellulaire dû à un défaut d'utilisation de l'oxygène au niveau cellulaire. A cet effet, on peut retenir plusieurs types d'expérimentation permettant de démontrer que la Centrophénoxine agit à la fois sur la chaîne des cytochromes et au niveau même du cycle de Krebs. H. Nakajima et J. Thuillier ont fait une étude chez le lapin porteur d'électrodes électro-encéphalographiques chroniques, de l'intoxication par le cyanure de potassium. Ils s'aperçoivent que contrairement au diéthyl-amino-éthanol, la Centrophénoxine permet de neutraliser les phénomènes d'intoxication lors de la première minute de silence électrique associée à un arrêt respiratoire et une perte du

réflexe cornéen, en injectant 100 mg par kg en intra-veineux de Centrophénoxine. On obtient une normalisation du tracé en quelques minutes. D'autre part, si l'on injecte la Centrophénoxine avant le cyanure de potassium, il faut doubler la dose de cyanure pour tuer l'animal : 1,5 mg/kg au lieu de 0,7 à 0,8 mg/kg.

Cette expérience révèle, semble-t-il, deux notions : la première, c'est que la Centrophénoxine franchit très rapidement la barrière hémato-encéphalique, ce que ne fait pas le diméthylaminoéthanol seul qui participe pourtant à la molécule de Centrophénoxine. Or, dans le cadre du stress de l'accélération, nous avions choisi comme critère d'utilisation un produit qui puisse pénétrer la barrière hémato-encéphalique. D'autre part, on sait que le cyanure de potassium touche la chaîne des cytochromes en bloquant la cytochrome-oxydase ; on peut donc raisonnablement penser que la Centrophénoxine a une action au niveau de cet enzyme.

Les mêmes auteurs ont alors utilisé le *monofluoroacétate de sodium*. Ce produit a donné lieu à de nombreux travaux, en particulier ceux de Peters et une revue générale d'ensemble de Buu Hoi. Il est connu actuellement que ce produit, extrêmement toxique, bloque le cycle de Krebs. En effet, il empêche le passage de l'acide citrique à l'acide 6-aconitique en détruisant un enzyme, l'aconitase, d'où accumulation dans les tissus d'acide citrique et d'acide fluoro-citrique. Cette intoxication est irréversible, mais on peut considérer que des drogues qui pourraient prolonger la survie de l'animal sont des produits qui pourraient intervenir directement dans le cycle de Krebs, en facilitant son fonctionnement.

Chez le lapin porteur d'électrodes électro-encéphalographiques chroniques, on obtient la mort en injectant une dose de 0,8 mg par kg en intra-veineux de monofluoroacétate, précédée d'un ralentissement progressif des tracés encéphalographiques, d'une bradycardie et d'une hyperglycémie dépassant 2 grammes par litre. Cette mort survient entre 20 et 30 minutes après. Si on injecte avant le monofluoroacétate, 100 mg par kg de Centrophénoxine, le temps de survie est multiplié par 4 à 6. Le ralentissement du tracé électro-encéphalographique étant très tardif et l'électrocardiogramme montrant un rythme cardiaque pratiquement normal jusqu'à la mort de l'animal. Enfin, si l'on injecte à nouveau de la Centrophénoxine, on constate en dehors de la prolongation de survie plus grande, l'absence de l'hyperglycémie.

On peut donc penser que la Centrophénoxine agit bien à la fois sur la chaîne des cytochromes et sur le cycle de Krebs, maintenant ainsi un processus d'oxydo-réduction normal.

Ces notions sont à nouveau renforcées par d'autres expérimentations. C'est ainsi que La Barre montre que la Centrophénoxine

supprime le syndrome de sevrage morphinique. Or, malgré la complexité des mécanismes métaboliques qui surviennent au moment du sevrage, on peut penser qu'il y a à ce moment là des troubles au niveau du cycle de Krebs et des phénomènes d'hypoxydose cellulaire.

Dans le même ordre d'idées, DENBER constate *in vitro* que la Centrophénoxine augmente le taux de la déshydrogénase de l'acide alpha-hydroxy-butyrique, et de la déshydrogénase isocitrique. BOURNE, enfin, dans une étude récente, montre que chez l'animal âgé, la Centrophénoxine donnée à raison de 80 mg/kg pendant huit semaines fait disparaître les pigments lipidiques fuchsinophiles — dits encore pigments de vieillesse — au niveau du cerveau, traduction d'une reprise d'activité des phénomènes d'oxydo-réduction cellulaires. Il montre aussi qu'il y a eu activation de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase qui oriente le métabolisme glucidique vers la voie des pentoses.

Toutes ces données expérimentales, jointes à nos propres constatations sur l'action de la Centrophénoxine au cours du stress de l'accélération, permettent de penser que cette dernière intervient en maintenant aussi longtemps que possible un métabolisme normal au niveau du cerveau et aurait de ce fait une action protectrice contre les phénomènes d'anoxie à ce niveau.

- **Données cliniques :**

Cette notion d'une action particulière de la Centrophénoxine sur les phénomènes d'hypoxie et d'anoxie cellulaire explique certaines applications cliniques.

Parmi les nombreux travaux cliniques concernant cette drogue, nous avons recueilli les plus caractéristiques en ce domaine. Tout d'abord le travail de ROUIF qui, dans sa thèse (Paris, 1959), rapporte un certain nombre d'observations de traumatismes crâniens dont les troubles de la conscience sont améliorés d'une façon souvent remarquable par la Centrophénoxine, à condition évidemment qu'il n'y ait pas de lésions anatomiques du tronc cérébral. Dans le cadre de ces traumatismes crâniens, il semble acquis qu'un certain nombre de troubles soient liés à des processus d'anoxie diffuse à expression clinique et électro-encéphalographique.

GASTAUD et ses collaborateurs, étudiant l'évolution électro-encéphalographique de 14 traumatismes crâniens de gravité croissante, montrent que pendant une phase qui s'étale entre le quatrième et le trentième jour, apparaissent des signes de souffrance diffuse plus ou moins marqués : mode d'expression de phénomènes d'hypoxie qui,

sous carbonène, disparaissent. Or, en donnant de la Centrophénoxine à raison de 1 g à 1,50 g par jour, le tracé encéphalographique se normalise plus rapidement qu'habituellement et sans apparition de cette phase secondaire d'aggravation électrique.

On retrouve des notions analogues dans le cas de malades présentant une anoxie cérébrale aiguë consécutive à un arrêt cardiaque. Ce sont en particulier les observations de Mathé et de Constantin correspondant à des malades qui ont présenté dans les suites opératoires un arrêt cardiaque gravissime avec troubles importants de souffrance cérébrale, rapidement améliorés par la Centrophénoxine.

Les mêmes remarques se retrouvent dans le cadre des anoxies péri-natales, comme l'ont très bien montré R. Sacrez, D. Willard, et J.P. Péquignot. C'est par des mécanismes analogues, mais très complexes, que l'on peut comprendre l'effet de la Centrophénoxine au cours des troubles de la sénescence, en particulier au cours des confusions pré-séniles, comme les révèlent les travaux de L.F. Fichez et collaborateurs d'une part, et de H. Destrem d'autre part.

En dehors des hypoxies cérébrales par défaut d'apport d'oxygène, il existe des phénomènes hypoxiques de causes métaboliques. Il s'agit en fait de phénomènes d'hypoxydose, comme on en voit dans un certain nombre d'intoxications ou de troubles métaboliques. C'est le cas par exemple des intoxications alcooliques aiguës de type état confuso-onirique, où l'on sait qu'il y a des troubles du fonctionnement du cycle de Krebs et où la Centrophénoxine donne des résultats très nets, comme l'ont montré J. Launay et J. Michelin.

De même, pour les cas d'intoxications barbituriques aiguës où sans doute la Centrophénoxine ne réalise pas un traitement spécifique, mais où elle peut apporter des résultats intéressants. J.M. Mantz et ses collaborateurs, rapportant 6 cas d'intoxications barbituriques gravissimes, ont constaté que la Centrophénoxine tantôt ne fait rien, tantôt provoque une accélération de l'activité électrique avec disparition progressive des séquences de tracés infravoltés.

Nehlil (1965), enfin, dans un travail récent, montre que la Centrophénoxine peut améliorer dans certains cas les anomalies électro-encéphalographiques constatées au cours des encéphalopathies porto-caves. Certes, il s'agit de troubles métaboliques complexes, mais on peut penser qu'en fait il y a une hypoxie cellulaire cérébrale qu'améliore la Centrophénoxine.

- **En conclusion :**

Il est assez curieux de constater une certaine corrélation entre les données expérimentales et les données cliniques, corrélation qui

tend à faire penser que la Centrophénoxine franchit rapidement la barrière hémato-encéphalique, et, en agissant directement sur les métabolismes cellulaires, elle permet une meilleure utilisation du glucose et de l'oxygène existant. C'est sans doute pour cette raison que nos animaux résistent mieux que les témoins aux multiples stress de l'accélération lorsque l'on fait un pré-traitement par la Centrophénoxine.

C'est peut-être aussi parce que son action se situe au niveau cellulaire que cette substance n'a pas d'action immédiate et qu'il soit nécessaire de réaliser un traitement de plusieurs jours avant de réaliser le stress de l'accélération, comme il est souhaitable de faire un traitement prolongé en clinique avant de voir apparaître une amélioration.

B. — CENTROPHENOXINE ET AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN

C'est un des problèmes qui a retenu notre attention et qui nous a conduit à étudier plus particulièrement les modifications histologiques de la région hypothalamo-hypophysaire.

Nous avons été guidé par l'expérience princeps de Polis (*Naval Air Development Center Aviation Medical*), en 1961. Celui-ci a mis en évidence que les animaux hypophysectomisés soumis à l'action d'une accélération positive élevée (20 g) pendant 10 à 20 minutes, présentaient par rapport aux témoins un accroissement significatif (300 %) du temps de survie.

D'autre part, la surrénalectomie entraîne une diminution significative de ce temps de survie (60 %).

Pour appuyer notre interprétation de ces résultats, un bref rappel de l'anatomo-physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est nécessaire :

• Fonctionnement du système stimulinique hypophysaire Relations hypothalamus - hypophyse antérieure :

Sur le plan anatomique, on décrit à l'heure actuelle un faisceau de fibres nerveuses qui prend son origine dans les principaux noyaux hypothalamiques :

— noyau supra-optique et para-ventriculaire pour le groupe antérieur ;

— noyaux dorsaux et ventro-médians, noyaux latéraux du tuber pour le groupe moyen ;
— noyaux de la région mamillaire pour le groupe postérieur.

Cet ensemble de fibres gagne dans sa plus grande partie la neuro-hypophyse. D'autre part, il a été mis en évidence à la suite des travaux de Popa et de Pielding, en 1930, concernant le mode d'irrigation sanguine de cette région, l'existence d'un système vasculaire porte hypophysaire, reliant directement l'hypothalamus à l'anté-hypophyse. Ce système comprend un réseau capillaire primaire dont les ramifications, après s'être étroitement mêlées aux voies nerveuses précédemment mentionnées, convergent en formant les veines portes intermédiaires. Ces dernières, gagnant enfin l'anté-hypophyse, s'y résolvent en un second système capillaire irriguant les cellules hypophysaires, appelées réseau capillaire secondaire.

Ces données morphologiques, déjà très significatives, devaient être rapidement confirmées par les travaux de Green et de Harris (1947) sur le mécanisme neuro-hormonal du contrôle de l'activité adéno-hypophysaire. Sans entrer dans le détail de phénomènes fort complexes et partiellement ignorés, nous retiendrons les faits les plus solides, parmi lesquels le plus important paraît être la présence, à l'intérieur des neurones hypothalamo-hypophysaires, de véritables grains de sécrétion, colorables, de nature neuro-sécrétoire. Ce neuro-sécrétat, outre sa signification dans la biogénèse des hormones post-hypophysaires, est interprété actuellement comme le support chimique de facteurs hypothalamiques spécifiques contrôlant la sécrétion de l'anté-hypophyse qu'ils atteignent par la voie veineuse porte hypophysaire.

Certains de ces facteurs hypothalamiques ont été isolés :

— le facteur déclenchant la sécrétion d'A.C.T.H., dit Cortico-releasing factor (C.R.F.), est le mieux connu et a pu être isolé, en 1959, par Schally et Guillemin. Apparenté à la vasopressine, il serait synthétisé au niveau de l'hypothalamus moyen et postérieur ;
— en fait, la sécrétion physiologique de vasopressine ne semblerait pas avoir d'activité C.R.F. ;
— l'action directe de la vasopressine sur la surrénale est indiscutable.

On a tendance actuellement à considérer que vasopressine et C.R.F. sont deux corps chimiquement voisins, possédant des propriétés analogues. S'il est indéniable que la vasopressine stimule la sécrétion d'A.C.T.H., cette action nécessite des doses une dizaine de fois supérieures à celles du C.R.F. pour un même effet.

L'activité C.R.F. de la vasopressine a permis de proposer l'injection de post-hypophyse comme mode d'exploration de l'hypothalamus.

Le mécanisme de freinage direct de l'anté-hypophyse par les hormones circulantes n'est plus guère admis. A la lumière d'expériences récentes qui mettent en évidence la fixation de cortisol et de thyroxine marqués au niveau des formations hypothalamiques, on tend à leur attribuer un rôle décisif dans la libération des releasing factors, au niveau hypothalamique.

L'innervation vaso-motrice : après avoir été largement éclipsée par le succès de la théorie neuro-sécrétoire, le facteur de régulation vaso-motrice paraît avoir retrouvé un certain crédit. En effet, les fibres sympathiques et para-sympathiques, réglant le débit sanguin à l'entrée de l'anté-hypophyse, contrôleraient ainsi quantitativement l'accès de la glande aux médiateurs hypothalamiques et, partant, la sécrétion stimulinique.

Tel apparaît, très résumé, le fonctionnement du système stimulinique hypophysaire impliquant une série d'axes sécrétoires à relais multiples (hypothalamus - anté-hypophyse - glande cible - hypothalamus) où le chaînon nerveux représente un élément à la fois très sensible et très fragile, en liaison avec tous les centres nerveux sus-jacents et susceptibles de subir à tout instant leur influence.

C. — GLANDE SURRENALE

• Cortico-surrénale :

1) Rappel anatomique et histologique :

D'origine mésenchymateuse et histologiquement de caractère glandulaire, la cortico-surrénale s'oppose à la médullo-surrénale (d'origine ectodermique et nerveuse) qu'elle enveloppe.

La cortico-surrénale comprend trois couches cellulaires histologiquement différenciées dont chacune est classiquement le support d'une sécrétion particulière que de nombreuses et laborieuses années de recherches ont permis de dissocier.

a) La couche externe, dite glomérulée, sécrète les corticoïdes régissant l'équilibre électrolytique : ce sont les minéralo-corticoïdes dont le principal est l'aldostérone.

b) La couche sous-jacente fasciculée sécrète le cortisol. Ces corticoïdes sont dits gluco-corticoïdes, mais leur action s'exerce tant sur les glucides que sur les protides.

c) La couche la plus interne, réticulée, sécrète les corticoïdes d'action androgénique.

Il faut ajouter que si les deux dernières couches sont étroitement dépendantes de l'hypophyse, la première, la glomérulée, l'est moins, ce qui laisse entrevoir les modifications respectives considérables intervenant lors de lésion hypophysaire, expérimentale ou pathologique.

Nous avons rappelé les données classiques jusqu'ici admises, mais actuellement la spécificité sécrétrice des différentes couches est contestée.

2) Propriétés physiologiques :

L'expérimentation et les constatations cliniques se complètent pour nous donner un aperçu des multiples fonctions de cette glande.

En clinique :

L'ablation partielle réalise le syndrome connu sous le nom de maladie d'Addison (tuberculose des glandes surrénales) intéressant :

— le métabolisme glucidique (baisse de la glycémie) ;
— fatigabilité extrême et rapide, avec diminution de la force musculaire — hypotension ;
— métabolisme protidique modifié : baisse de l'azote urinaire ;
— pigmentation de la peau ;
— troubles digestifs : vomissements, inappétence.

Expérimentalement :

L'ablation de la cortico-surrénale entraîne la mort de l'animal par la perte de sodium au niveau des reins, phénomène majeur aboutissant à une déshydratation rapide.

Electrolyte du milieu ambiant, le sodium s'épuisant, l'aboutissant est une déshydratation extra-cellulaire et, parallèlement, on constate une hyperkaliémie cellulaire et hyperhydratation cellulaire entraînant le collapsus.

La sécrétion des cortico-stéroïdes des zones fasciculées et réticulées est sous la dépendance de l'hormone anté-hypophysaire corticotropine (ou adrénocorticotropine ou A.C.T.H.). La zone glomérulée n'est pas influencée par elle et l'aldostérone continue sa fonction même en cas d'ablation de l'anté-hypophyse. Le cortisol se trouve ainsi sous la dépendance directe de l'A.C.T.H., ainsi que les corticoïdes androgènes.

La régulation de la sécrétion de l'aldostérone indépendante de l'A.C.T.H. est commandée par l'importance des apports en sodium. Pour des apports en sodium inférieurs aux besoins vitaux, l'aldostérone voit son taux urinaire monter considérablement (de 5 à 10 fois le taux normal).

La régulation est également commandée par le volume circulant. Une brusque diminution du volume sanguin, dans le cas d'hémorragies sévères, voit le taux d'aldostérone augmenter, le mécanisme président à ces variations réside dans des zones sensibles cardiaques et met en jeu les pneumo-gastriques.

- **La médullo-surrénale :**

Etant donné que les malades qui ont subi une surrénalectomie bilatérale totale et sont traités à la cortisone se comportent normalement du point de vue clinique, la question se pose de savoir quel rôle physiologique joue l'adrénaline.

D'autre part, chez les animaux ou chez les sujets adrénalectomisés bilatéralement, les facteurs stressants peuvent augmenter dans une petite mesure l'élimination de l'adrénaline ; c'est ainsi que chez des chiens médullo-adrénalectomisés, DE SCHAEPRYVER et ses collaborateurs ne trouvent plus d'adrénaline dans l'urine, mais il en réapparaît, en petite quantité, après administration d'histamine.

Les mêmes effets ont été observés après un travail musculaire modéré par BIRKE et ses collaborateurs, ou après administration d'insuline par ARMINE et GRANT, V. EULER, I.K. OS et LUFT.

Puisqu'il s'agit d'augmentations modestes par rapport à la normale, le rôle de l'adrénaline, au cours de stress ou dans des conditions physiologiques normales, reste une question à discuter.

Le problème du rôle de l'adrénaline pour l'appareil cardio-vasculaire est débattu et controversé depuis longtemps.

ARNOTT et ses collaborateurs ont constaté, chez les malades surrénalectomisés (pour hypertension maligne), que la tension artérielle revient au chiffre pré-opératoire et qu'elle baisse seulement si l'on réduit la dose de cortisone.

En tout cas, c'est la cortico-surrénale qui est la plus indispensable à la vie et non la médullo-surrénale et, d'autre part, l'adrénaline ne semble pas avoir un rôle dans l'homéostase de l'appareil circulatoire dans les conditions physiologiques normales.

- **Interprétation de l'expérience de Polis :**

On peut éliminer — tout au moins dans l'état actuel de nos connaissances — un rôle déterminant majeur de la médullo-surrénale dans la genèse de la mort des animaux soumis à l'accélération.

Par quel mécanisme l'hypophysectomie protège-t-elle les animaux ?

Nous avons remarqué chez les animaux témoins des troubles dans la répartition des neuro-sécrétats au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse postérieure (travaux récents de Roudier). D'autre part, nous avons également noté des lésions au niveau de la cortico-surrénale qui deviennent très importantes si la centrifugation se prolonge (R. Loubière et collaborateurs), particulièrement au niveau des deux zones : fasciculée et réticulée qui sont directement sous la dépendance des sécrétions hypophysaires.

La conséquence de l'hypophysectomie; au niveau des glandes endocrines périphériques, ne peut être qu'un ralentissement de leur activité.

Au cours de l'accélération, les troubles de la répartition des neuro-sécrétats hypothalamiques semblent témoigner d'une utilisation ou vidange rapide de ces neuro-sécrétats, ce qui, par des mécanismes complexes rappelés plus haut, provoque une libération importante d'hormones surrénaliennes (androgènes et gluco-corticoïdes), d'où les lésions constatées à ce niveau. Cette augmentation du taux d'hormones circulantes, que l'on retrouve d'ailleurs dans tout stress, provoque une augmentation de l'activité métabolique cellulaire. Ces réactions métaboliques nécessitent de l'énergie et de l'oxygène. On conçoit que l'augmentation de la consommation d'oxygène par un organisme déjà en hypoxie le précipite rapidement vers un état léthal d'anoxie suraiguë.

Ainsi, à notre avis, l'hypophysectomie supprimant les réactions hormonales périphériques et par conséquent l'augmentation de la consommation de l'oxygène, permet d'allonger le temps de survie.

La conséquence de l'hypophysectomie *serait une économie de l'oxygène disponible.*

D'autre part, nous comprenons que la surrénalectomie diminue la résistance à l'accélération, car elle aggrave, par l'absence de minéralocorticoïdes, le collapsus vasculaire créé par la force hydrostatique.

D. — ACTION EVENTUELLE DE LA CENTROPHENOXINE SUR L'HYPOTHALAMUS - HYPOPHYSES - SURRENALES

A ce sujet, nous n'avons pas trouvé d'autres preuves expérimentales formelles concernant l'action de cette substance sur cette région. Nous devons retenir cependant que J. Thuillier avait déjà noté que le produit provoquait un noircissement des chromatophores du poisson (*Phoxinus phoxinus* Linné) laissant supposer une intervention endocrinienne.

Dans notre expérience, il n'est pas douteux que la Centrophénoxine agit (d'une façon directe ou indirecte) sur l'hypothalamus. Contrairement aux animaux témoins, les sécrétions hormonales sont également réparties dans les divers noyaux de l'hypothalamus et ne se trouvent pas anormalement accumulées en quantité excessive dans l'hypophyse. Tout semble se passer comme si, sous l'action de la Centrophénoxine, il n'y avait pas eu une vidange brutale des sécrétions hormonales et, de ce fait, pas de décharge excessive dans le sang circulant. Peut-être est-ce là la raison de la survie des animaux ?

On ne peut cependant pas parler d'une inhibition sécrétoire comme pourrait la réaliser les neuroleptiques, type Chlorpromazine ou Réserpine.

Peut-on assimiler son action à celle réalisée par l'hypophysectomie ? Dans ce cas, il faudrait admettre que les stimulines hypothalamiques ne sont pas déchargées brutalement dans le sang, puisqu'elles ne peuvent pas s'accumuler dans l'hypophyse (qui a été enlevée). On peut aussi supposer que les pré-stimulines hypothalamiques, non encore transformées en stimulines hypophysaires, même déversées dans le sang, n'ont pas une action aussi intense que les stimulines hypophysaires. Il faut se rappeler à ce propos la phrase du Professeur J.-L. de Gennes :

> « ... Par un paradoxe curieux, la plupart des sujets auxquels on a enlevé l'hypophyse continuent à avoir une action de stimulines au moins partielle ; et ceci, en réalité, c'est parce que l'hypophysectomie n'est jamais totale. La plus parfaite des interventions chirurgicales laisse toujours accrochées, à la tige de l'hypophyse, quelques petites parcelles glandulaires qui suffisent à assurer une sécrétion... »

D'autres interprétations cliniques nous sont fournies ainsi :

> « ... L'hypophysectomie a été pratiquée aussi au cours des maladies de Cushing ; elle n'est pas toujours efficace, car il apparaît que la maladie de Cushing n'est pas toujours d'origine hypophysaire, mais peut être soit liée à une tumeur surrénale ou à un adénome, soit provenant de plus haut, c'est-à-dire des sécrétions *diencéphaliques* qui passent par-dessus le relais hypophysaire, en sorte que l'hypophysectomie n'est pas toujours souveraine... »

Ainsi, dans notre cas particulier, ce qui semble être le facteur déterminant de la gravité du stress de l'accélération, c'est la brutale décharge dans le sang circulant d'une énorme quantité de stimulines hypophysaires. L'hypophysectomie peut empêcher ce phénomène, tandis que la Centrophénoxine semble freiner, sans inhiber, l'excrétion des stimulines. C'est pour cela que nous avons voulu connaître l'aspect des cortico-surrénales.

Dans le domaine clinique, il est intéressant de souligner certains faits où la Centrophénoxine a une action endocrinienne. C'est tout d'abord, dans la thèse de ROUIF, l'observation de deux malades atteints de diabète insipide post-traumatique, difficilement contrôlé par la post-hypophyse et rapidement guéris par la Centrophénoxine. Ces faits ont été à nouveau confirmés par DRAGO, puis par LAMBUSIER. Il s'agit là de syndromes polyuro-polydypsiques consécutifs, les uns à des traumatismes crâniens, et les autres à un traitement par chlorpromazine. Ce point est intéressant à retenir, car il montre incontestablement que, sur le plan hypothalamo-hypophysaire, la Centrophénoxine s'oppose aux neuroleptiques et il est intéressant de rappeler à ce sujet que ARON a considéré que la chlorpromazine réalisait une véritable hypophysectomie clinique, argument de plus pour opposer Centrophénoxine et hypophysectomie. On retrouve ce même argument dans le cadre du traitement des galactorrhées provoquées par les neuroleptiques, ainsi que certaines obésités. Ces faits sont rapportés par M. LUISI, FOUCAULT, COIRAULT et collaborateurs.

Les problèmes posés par les mécanismes d'action de la Centrophénoxine pendant le stress de l'accélération sont certainement fort complexes.

On peut cependant, sans trop d'erreurs, affirmer que ce produit agit sur les phénomènes d'anoxie cellulaire cérébrale en intervenant sur plusieurs systèmes enzymatiques : cytochrome-oxydase, glucose-6-phosphate-déshydrogénase, déshydrogénase-succinique et surtout aconitase, d'où une meilleure utilisation du glucose par la cellule.

Reste son action plus complexe sur la région hypothalamo-hypophysaire.

S'agit-il d'une action spécifique ou d'une action non spécifique ? Nous ne pouvons y répondre, du moins notre expérimentation nous permet de justifier dans une grande mesure les indications thérapeutiques de ce produit chaque fois que l'on soupçonne des phénomènes d'hypoxie cellulaire, soit par manque d'apport d'oxygène, soit par manque d'utilisation.

CONCLUSIONS

Les mécanismes réactionnels de l'organisme soumis aux effets de l'accélération restent fort complexes, mais intéressant à envisager d'un double point de vue physio-pathologique et thérapeutique.

Les effets spectaculaires provoqués par l'hypophysectomie des rats soumis à l'accélération, nous ont incité à étudier les modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Le stress d'une accélération positive provoque des désordres hémodynamiques particulièrement sévères. Il existe, si la surgravité est suffisamment intense et de durée convenable, un collapsus circulatoire des zones céphaliques. En fait, il est vraisemblable que *l'ischémie est incomplète et qu'il existe plutôt une stase sanguine à ce niveau* du fait de la plicature des vaisseaux cérébraux ; le sang ne parvenant plus au niveau, il ne s'y renouvelle pas et il se produit une hypoxie progressivement croissante tendant vers une anoxie cérébrale aiguë.

D'autre part, il existe une hypertension dans les territoires infracardiaques avec mauvais remplissage cardiaque et diminution du courant sanguin. Celui-ci tend à devenir nul quand la force d'accélération s'élève au-dessus d'un certain seuil, d'où hypoxie de stase de tout l'organisme. A ces phénomènes, s'ajoutent des troubles respiratoires.

Les phénomènes d'anoxie cérébrale ont plus particulièrement retenu notre attention.

Nous avons réalisé une expérimentation animale destinée à étudier les lésions hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénaliennes survenant au cours du stress de l'accélération chez les rats témoins et chez les rats pré-traités par la Centrophénoxine ayant exclu l'hypophysectomie dont les applications pratiques s'avèrent impossibles.

Chez les animaux témoins subissant l'effet d'une accélération de 18 g pendant des temps variant de 1 à 10 minutes, on constate une vidange complète de l'hypothalamus avec disparition des granulations Gomori positives et une accumulation de ces dernières dans l'hypophyse postérieure. On note également des lésions importantes au niveau de la médullo et de la cortico-surrénale à type de congestion intense, d'hémorragies diffuses et de vacuolisation plus ou moins systématisée selon les zones de la glande.

A l'inverse, chez les animaux pré-traités par la Centrophénoxine à la dose optima de 100 mg/kg intra-péritonéale, la substance Gomori positive est normalement répartie dans les divers noyaux de l'hypothalamus et ne s'accumule pas dans l'hypophyse. De plus, les glandes surrénales sont d'apparence quasi normales.

Or les animaux pré-traités par la Centrophénoxine sont très nettement protégés contre le stress de l'accélération, par rapport aux animaux témoins DL 50 (à 18 « G ») = 28 minutes 40 secondes contre DL 50 (à 18 « G ») = 5 minutes chez les témoins.

Cette action particulière de la Centrophénoxine est discutée et pose le problème de son influence sur le métabolisme cellulaire, permettant à la cellule cérébrale une meilleure utilisation de l'oxygène et ainsi de mieux métaboliser le glucose.

Dans notre étude, nous avons volontairement laissé dans l'ombre la participation des autres fonctions de l'organisme dans les réactions aux effets de l'accélération. C'est ainsi que les phénomènes vestibulaires se révèlent avoir une importance considérable dans l'activation électrique cérébrale des animaux et dans le maintien de la pression artérielle (thèse de Gougerot). De plus, les autres glandes endocrines, sous la dépendance ou non de l'hypothalamus, doivent participer aux réactions de l'organisme. Nous n'en voulons pour preuve que la différence qui existe entre la résistance des rats mâles et des rats femelles.

En fait, il faudrait faire une étude détaillée de chaque appareil fonctionnel ou organique pour avoir une idée d'ensemble des troubles et des réactions de l'organisme entier soumis aux effets de la surgravité. Mais nous tenons pour certain que le phénomène majeur présidant à la genèse de toutes les réactions est l'*anoxie* circulatoire du système nerveux central, du système neuro-végétatif et des systèmes hypothalamo-hypophyso-surrénaliens.

Les effets heureux de la Centrophénoxine permettent des déductions thérapeutiques intéressantes dans tous les processus où l'on peut soupçonner des troubles d'anoxie ou d'hypoxidose, c'est-à-dire par défaut d'apport en oxygène ou par défaut d'utilisation de l'oxygène au niveau cellulaire.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
GAULTIER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Armstrong et Heim. — *The Journal of Aviation Medicine,* décembre 1938, vol. 9.)

Blackschaffer (B.). — Protection by deep hypothermia and immersion against 2.300 g acceleration of a non hibernative (rat) and a hibernator (hamster). (*Aerospace Med.*)

Benoit (J.), Assenmacher (I.). — Le contrôle hypothalamique de l'activité pré-hypophysaire gonadotrope. (*Journal Physiol.,* 1955.)

Bergeret (P.M.) et Gougerot (L.). — *Revue du Service de Santé Militaire,* août 1939, t. CXI, n° 2, p. 251.

Britton, Brown, Burgess, Greneri, Scano et Meineri. — Anti g drug research described. (*Aviation Week and Space Technology,* septembre 1964.)

Brown (J.G.), Lechner (M.). — Acceleration and human performance, a survey of research. (*Journal of Aviation Medicine,* 1956, *27* (1), 32-49.)

Buu Hoi (N.P.). — Les antimétabolites fluorés. (*Progress in Drug Research,* 1964, n° 3, pp. 9-74.)

Chermack (N.S.). — Some aspects of respiratory physiology during forward acceleration. (*Aerospace Med.,* février 1961, vol. 32, n° 2.)

Chèvremont (M.). — Notion cytologique et histologique (1956).

Coirault (R.), Rouif (G.), Pourpre (H.), Damasio (R.), Deligne (P.), David (M.), Talairach (J.). — Le traitement des troubles de la conscience en un milieu neuro-chirurgical par l'ester diméthylaminoéthylique de l'acide p-chlorophénoxyacétique. (*Presse Médicale,* 1960.)

Collin (R.). — La neurocrinie hypophysaire. (*C.R. Assoc. Anat.,* Nancy, 38e réunion, 1951.)

Delay (J.), Thuillier (J.), Lempérière (P.), Fourment (P.). — Traitement des comas insuliniques prolongés par le 235 ANP. (*Annales Médico-Psychol.,* 1960, *118-1,* 758.)

Delay (J.), Thuillier (J.), Pichot (P.), Lempérière (T.), Brion (S.). — Premiers résultats en clinique psychiatrique du p-chlorophénoxyacétate de diméthyl-aminoéthyle (ANP 235). (*Annales Médico-Psychol.,* 1960, *118-1,* 133.)

DELAY (J.), THUILLIER (J.), PICHOT (P.), NAKAJIMA (H.), LEMPÉRIÈRE (T.). — Considérations physiopathologiques sur le mécanisme d'action de l'ester diméthylaminoéthylique de l'acide p-chlorophénoxyacétique (ANP 235) (centrophénoxine) dans les psychoses. (*Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française,* Lille, 27 juin-2 juillet 1960. *Comptes rendus,* Paris, Masson 1960, p. 946.)

DENBER (H.C.B.), MESHEL (E.), TELLER (D.N.). — Chimical and biochimical studies with Centrophenoxin. (*Research Division,* Manhattan State Hospital, New York. — *Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française,* Marseille, septembre 1964.)

DEREYMAEKER (A.), THEEUWISSEN LESUISSE (F.), BUU HOI (N.P.), LAPIÈRE (Ch.). — L'anoxie cérébrale expérimentale : effet protecteur des dérivés de l'acide para-chlorophénoxyacétique. (*Medicina Experimentalis,* 1962.)

FICHEZ (L.F.), BOURCQ (G.), NÉDÉLEC (G.). — Essais thérapeutiques de la centrophénoxine sur les manifestations et les accidents de la sénescence. (*Gazette des Hôpitaux,* 1961.)

FISHER. — *Luftfartmedizin Abhandlungen,* B2, H.1, p. 1.

FORTIER (C.). — Ciba Foundation. (*Coll. on Endocrinology,* 1952, 4, 124.)

FOUCAULT (Mme), SEGAL, LOUBON (Mme) et COIRAULT (R.). — Les galactorrhées consécutives aux cures neuroleptiques. Leur traitement par la Centrophénoxine. (*IV^e Réunion Internationale de Neuro-Psycho-Pharmacologie,* Birmingham, 31 août-3 septembre 1964, à paraître.)

FRANCK (N.), NETTER (M.D.). — Nervous system. (*The Ciba Collection of Medical Illustration,* vol. 1.)

GASTAUT (H.), FRESSY (J.), VITTINI (F.) et COQUERY (J.M.). — Etude électroclinique de 14 cas de traumatismes crâniens traités par la Centrophénoxine. (*Congrès de Neurologie et de Psychiatrie de Langue Française,* Marseille, 9 septembre 1964.)

GOSWANI (J.L.), TRIVEDI (C.P.), GUPTA (R.K.). — *Arch. Int. Pharmacodyn.,* 1961, CXXXIV, fasc. I-II, 1-8.

GOUGEROT (L.). — Effets physiologiques des forces d'inertie (étude des effets circulatoires, respiratoires et vestibulaires). (*Thèse Méd.,* 1940.)

GRANDPIERRE (R.). — Effets des différentes forces d'inertie sur l'activité du système nerveux central du rat blanc au cours de la centrifugation. (*C.E. R.M.A.,* Division « Recherche », avril 1963.)

GRANDPIERRE (R.) et coll. — Première expérimentation biologique en fusée. (*Rapport C.E.R.M.A.,* 23 mars 1962, n° 648.)

GRANDPIERRE (R.), FRANCK (C.), BIGET (P.), BRICE (R.), GALLOUIN (L.), GROGNOT (P.), LEMAIRE (R.), DUGUET (J.). — Eléments de médecine aéronautique (1948).

Haymaker (W.), Stughold (H.). — Atmospheric Hypoxydosis in Handbuch der speziellers pathologischen Anatomie und Histologie Lubarsch, Henke, Rössle. (Berlin, Springer Verlag, 1957, t. XIII, 1, Bandseil B, 1712-1731.)

Jongbloed et Noyons. — *Pflugers Archives*, 223, B1, H.1, p. 67.

Kissize (J.E.). — *Bioull. Exper. Biolog. Imineditsiny*, 1962.

Koenen et Ranke. — *Luftfartmedizin Abhandlungen*, B2, H.1, p. 14.

La Barre (J.). — Effets de la Centrophénoxine sur le syndrome d'abstinence morphinique. (*Thérapie*, 1964, 19, 1055-1058.)

L'Huillier (J.), Guiraud (P.), Thuiller (J.). — Action d'amides dérivés de la Centrophénoxine sur les sécrétions hypothalamo-hypophysaires. Evidences histologiques de ce tropisme. (*Communication au III^e Congrès de Psycho-Pharmacologie*, Munich, 1962.)

Lambusier (P.). — Action de la Centrophénoxine sur quelques syndromes hypothalamo-hypophysaires. Diabète insipide, galactorrhées, obésité. (*La Presse Médicale*, 1964.)

Lambusier (P.G.). — Obésités et Centrophénoxine. (*Vie Médicale*, septembre 1964, 1113-1115.)

Launay (J.). — La Centrophénoxine dans le traitement des complications neuro-psychiques de l'alcoolisme. (*IX^e Cours Européen sur la Prévention et le Traitement de l'Alcoolisme*, Lausanne, juin 1963.)

Launay (J.), Michelin (J.). — La centrophénoxine en psychiatrie. Action sur les états confusionnels aigus et subaigus de l'éthylisme chronique. (*Société Moreau de Tours*, Paris, 1960.)

Loubière (Médecin Capitaine R.), Pfister (Médecin Capitaine A.), Rambourg (Médecin Sous-Lieutenant A.). — Effets des forces hémodynamiques sur les surrénales de rats. (*Revue du Corps de Santé*, mai 1963, p. 627.)

Luisi (M.). — Prospettive di impiego in ginecologia degli psicofarmachi. (*Giornate Internazionali sui Farmachi Psicostimolanti Selettivi*, Rome, janvier 1963.)

Mantz (J.M.), Kurtz (D.), Rohmer (F.). — Aspects E.E.G. au cours de 6 cas de comas barbituriques graves. (*Revue Neurologique*, octobre 1964.)

Mathé, Vervel, Kermorgant et Legall. — A propos de l'utilisation d'une substance de réveil dans l'anoxie cérébrale aiguë après arrêt cardiaque. (*Annales Anesth. Franç.*, avril-mai-juin 1964, vol. 2, pp. 365-367.)

Nakajima (H.), Thuillier (J.). — Etudes E.E.G., E.C.G. de la glycémie chez le lapin éveillé, de l'anoxie histotoxique provoquée par le monofluorate-acétate. Effets thérapeutiques de la Centrophénoxine (1964).

Nakajima (H.), Thuillier (J.). — Etudes E.E.G. et E.C.G. chez le lapin éveillé de l'anoxie histotoxique provoquée par le cyanure de potassium. Effets thérapeutiques de la Centrophénoxine. (*Soc. Biologie*, Paris, mai 1964.)

Nakajima (H.), Thuillier (J.). — Inhibition in vivo du pouvoir oxydatif du sérum par des drogues agissant sur l'hypothalamus (235 ANP-réserpine). (*2d Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psycho-Pharmacologicum,* Bâle, 4-7 juillet 1960, *Neuro-Psycho-Pharmacology,* vol. 2, Elsevier éd., Amsterdam 1961.)

Nanoy (K.), Bourne (G.H.), Rogers (J.B.). — Changes in oxidative enzyme activity and reduction of the lipofuseris pigments by the drug ANP 235 in the central nervous system of senile guinea pigs. (*Biochemical and Biophysical Research,* Communications Academic Press, New York, 1964.)

Nehlil (J.). — Effet de la Centrophénoxine sur l'E.E.G. au cours de l'encéphalopathie porto-cave. (*E.E.G. Meeting Alpino,* Sauze d'Oulx, janvier 1965.)

Nickel (J.), Breyer (U.), Quadbeck (G.). — Untersuchungen zur Wirkung von Centrophenoxin auf das Zentralnervensystem. (*Giornate Internazioli sui Farmachi Psicostimolanti Selcttivi,* Rome, 1963.)

Noell (W.). — Uber die Durchblutung und die sauerstoffversorgung des Gehirns. (*Pflugers Arch.,* 1944, 247, 528-552.)

Noell (W.). — Special physiology of the brain during anoxia. (*German Aviation Med. World War II,* Wash. D.C., U.S. Government Printing Office, 1950, vol. 1, pp. 286-300.)

Noell (W.). — The human E.E.G. during anoxia. (*German Av. Med. World War II,* Wash D.C., Government Printing Office, 1950, vol. 1, pp. 301-303.)

Noell (W.), Chinn (H.I.). — Failure of visual pathway during anoxia. (*Amer. Journal of Physiol.,* 1950, 161, 573-590.)

Opitz (E.), Schneider (U.M.). — Uber die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. (*Erg. Physiol.,* 1950, 46, 126-260.)

Parin (V.V.), Vassiliev (A.V.), Belai (V.E.). — *XV*[e] *Congrès Aéronautique International,* Varsovie, septembre 1964. — Paru dans : Anti g drug research described by Warren C. Wetmore. (*Aviation Week and Space Technology Step.,* 1964.)

Peters (R.A.). — Synthesis lethalis. (*Bull. John's Hopkins Hosp.,* 1955, 97, 21.)

Polis (B.D.). — Hormonal determinants of mammalian tolerance N.A.D.C. (*M.A.,* 12 août 1960, 6025.)

Polis (B.D.). — Increase in acceleration tolerance of the rat by 2 dimethyl aminoethyl p chloro phenoxy acetate (Lucidril). (*Aerospace Medicine,* 1962.)

Quadbeck (G.), Claver (B.), Minet (G.). — Einfluss von stimulantien und anti depressiva auf das Höhen E.E.G. den Ratte. (*Arzneimilbel Forschung,* juin 1964, 6 A, 14, pp. 563-565.)

Rank. — *Luftfartmedizin Abhandlungen,* B2, H.3/4, p. 243.

ROUDIER (R.), MARCHADIER (J.P.) et THUILLIER (J.). — Action d'une agression par centrifugation sur les neuro-sécrétions hypothalamo-hypophysaires du rat. (*Revue d'Agressologie*, 1964, 6, pp. 615-620.)

ROUIF (G.). — Etude de l'ester diméthylamino-éthylique de l'acide p-chlorophénoxy-acétique. Psycho-corticotonique et neuro-régulateur central. (*Thèse Méd.*, Paris, 1959.)

SACREZ (R.), WILLARD (D.), PÉQUENOT (J.P.). — Utilisation de l'A.N.P.235 en réanimation néo-natale. (*Société Française de Pédiatrie*, Strasbourg, juin 1961.)

SELYE (Hans). — Stress. *Acta Inc.*, Montreal, 1938.)

STIEHM (E.R.) (U.S. Naval Air Development Center, Johnsville, Pennsylvania). — *Technology Sept.*, 1964.)

STIEHM (E.R.) (U.S. Naval Air Development Center, Johneville, Pennsylvania). — The effect of R.E.S. stimulation on survival to 20 positive g acceleration of all rats given 10 injections of endotoxine. (*Journ. of Applied Physiol.*, mars 1962, vol. 17.)

THUILLIER (J.). — Some pharmacological effects of synthetic auxin derivatives. (*4th International Neurochemical Symposium*, Varenna, Italy, 12-17 june 1960. *Regional Neuro-Chemistry*, London, Pergamond Press, 1961, p. 482.)

THUILLIER (J.). — Etude pharmacologique de l'ester diméthylaminoéthylique de l'acide p-chlorophénoxyacétique (235 ANP). (*Agressologie*, 1960, *1*, 78.)

THUILLIER (J.). — L'ANP 235 (centrophénoxine), régulateur métabolique. (*Concours Médical*, 1960, *82*, 3717.)

THUILLIER (J.), NAKAJIMA (H.). — Antagonisme central et périphérique. Etude de l'ester diméthylaminoéthylique de l'acide p-chlorophénoxyacétique (ANP 235). (*2d Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psycho-Pharmacologicum*, Bâle, 4-7 juillet 1960, *Neuro-Psycho-Pharmacology*, vol. 2, Elsevier éd., Amsterdam 1961.)

THUILLIER (G.), RUMPH (P.). — Préparation de nouveaux esters et amides basiques des acides agissant comme régulateurs de croissance des végétaux. Relations entre la structure et l'activité biologique. (*Société Chimique de France*, 10 juin 1960, *Bulletin de la Soc. Chim. de France*, 1960, p. 1786.)

THUILLIER (G.), RUMPH (P.), THUILLIER (J.). — Préparation et étude pharmacologique préliminaire des esters diméthylaminoéthyliques de divers acides agissant comme régulateurs de croissance des végétaux. (*C.R. Acad. Sciences*, 1959, *249*, 2081.)

THUILLIER (J.), RUMPH (P.), THUILLIER (G.). — Dérivés des acides régulateurs de croissance des végétaux. Propriétés pharmacologiques de l'ester diméthylaminoéthylique de l'acide p-chlorophénoxyacétique (235 ANP). (*C.R. Soc. de Biol.*, 1959, *153*, 1914.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

Chapitre I. — L'accélération 13
— *Définitions* 13
— *Etudes expérimentales* 15
— *Interprétation de ces faits* 18

Chapitre II. — Expérimentation personnelle 19
— *Introduction* 19
— *Animaux ne recevant aucune médication préalable* 20
— *Etude des effets de l'accélération sur des rats préparés par la centrophénoxine* 36

Chapitre III. — Considérations pathogéniques et déductions cliniques 48
— *Centrophénoxine et processus d'oxydo-réduction cellulaire* 53
— *Centrophénoxine et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien* 58
— *Glande surrénale* 60
— *Action éventuelle de la centrophénoxine sur l'hypothalamus - hypophyses - surrénales* 63

Conclusions 67

Bibliographie 69

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^